

UNIVERSITÉ DE CLERMONT
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1965

N°

34

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Jacques PLANCHE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 NOVEMBRE 1965

Migraine et Sérotonine *Pathogénie et traitement par le Méthysergide*

Président : M. POROT, Professeur

Membres du Jury : { MM. BERNARD-GRIFFITHS, Professeur
PETIT, Professeur
TOURNILHAC, Professeur Agrégé

G. DE BUSSAC
CLERMONT-FERRAND

1 9 6 5



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE CLERMONT
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1965

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Jacques PLANCHE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 NOVEMBRE 1965

Migraine et Sérotonine *Pathogénie et traitement* *par le Méthysergide*

Président : M. POROT, Professeur

Membres du Jury : { MM. BERNARD-GRIFFITHS, Professeur
PETIT, Professeur
TOURNILHAC, Professeur Agrégé

G. DE BUSSAC
CLERMONT-FERRAND

1965

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL

Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER, LIMOUSIN, POMMÉ

I. — Professeurs titulaires

MM. BARRIER	Clinique chirurgicale A.
BAUDON	Clinique obstétricale.
BERGERON	Pathologie médicale.
BERNARD-GRIFFITHS	Clinique médicale A.
COULET	Botanique et microbiologie.
CUVELIER	Hydrologie et climatologie.
DASTUGUE	Biochimie médicale.
DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et toxicologie.
FEBVRE	Pharmacie galénique.
GRAS	Thérapeutique.
JACQUEMET	Technique chirurgicale.
LATAIX	Pathologie chirurgicale.
MEYNIEL	Biophysique médicale.
MOLINA	Clinique pneumo-ptisiologique.
PETIT	Médecine légale et médecine sociale.
POROT	Neurologie et psychiatrie.
POURRAT	Matière médicale.
ROUHER	Clinique ophtalmologique.
TERRASSE	Clinique médicale B.
THIEBLOT	Physiologie.
TRONCHE	Pharmacie chimique.
TURCHINI	Histologie et embryologie.
VAURS	Bactériologie et hygiène.
WILLEMIN-CLOG	Clinique médicale infantile.

II. — Professeurs à titre personnel

MM. THOMAS	Oto-Rhino-Laryngologie
VIALLET	Electro-Radiologie

III. — Professeurs sans chaire

MM. BASTIDE	Sciences naturelles.
BERGER	Chimie analytique
DUCHÊNE-MARULLAZ	Physiologie.
GERMAIN	Clinique chirurgicale B.

IV. — Maîtres de Conférences agrégés

MM. ALFIERI	Biophysique médicale.
BOSSY	Anatomie.
Mlle CHATONIER	Chimie minérale et minéralogie.
MM. CLUZEL	Bactériologie.
N.....	Biochimie médicale.
DELAGE	Anatomie pathologique.
Mmes GAILLARD	Physique pharmaceutique.
MOINADE	Médecine générale et thérapeutique.
M. PIGNIDE	Médecine générale.
V. DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique

V. — Agrégés

MM. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du travail.
FOURIER	Orthopédie.
HOUDARD	Chirurgie générale.
JALLUT	Médecine générale.
JANNY	Neuro-chirurgie.
MENUT	Pédiatrie et puériculture.
MERCIER	Chirurgie générale.
Mlle RAMPON	Médecine générale.
MM. RENARD	Pneumo-ptisiologie.
TOURNILHAC	Neurologie et psychiatrie.

Attaché principal : M. BERTHON

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).



A MES PARENTS

en témoignage de toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur POROT

Professeur de neurologie et de psychiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

*Très sensible au grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de notre thèse malgré
ses lourdes tâches, nous le prions de trouver ici
l'expression de notre profonde et respectueuse
reconnaissance.*

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur BERNARD-GRIFFITHS

Professeur de clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier des Palmes Académiques

Il a accepté avec son habituelle bienveillance de faire partie de ce jury. Qu'il trouve ici l'assurance de notre gratitude.

Monsieur le Professeur PETIT

Professeur de médecine légale et médecine sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier des Palmes Académiques

Nous avons bénéficié de son enseignement. Nous le remercions très vivement de ses conseils et de l'obligeance qu'il nous a toujours témoignée.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURNILHAC

Agrégé de neurologie et psychiatrie
Médecin-assistant des Hôpitaux

Qui nous a aidé et conseillé pour l'élaboration de ce travail. Qu'il nous permette de lui témoigner ici notre profonde reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CLERMONT-FERRAND.

AUX MEDECINS-CHEFS DU CENTRE MEDICO-PSYCHOTHERAPIQUE SAINTE-MARIE DE L'ASSOMPTION.

AVANT-PROPOS

LE problème de la migraine est vaste. Nous l'aborderons selon un plan faisant une large part aux problèmes cliniques après avoir essayé d'en dégager les principaux facteurs étiologiques.

Le déroulement de la crise migraineuse proprement dite, sans négliger ses deux phases pré et post-critiques, nous permettra d'évoquer les hypothèses pathogéniques et notamment les mécanismes vasculaires et biochimiques. Le rôle de la sérotonine dans la genèse de la douleur migraineuse étant actuellement accepté par beaucoup d'auteurs, les antisérotonines prennent, de ce fait, une place de choix dans la thérapeutique de la migraine. C'est pourquoi nous consacrerons la 2^e partie de notre travail à ces problèmes.

RAPPEL HISTORIQUE

LA céphalée est un mal connu depuis l'Antiquité. Parmi ses diverses formes, il en est une qui a servi de base à de nombreux travaux et ne cesse de susciter encore de nos jours une foule de publications : la migraine.

Arétée de Cappadoce l'individualisa le premier en la décrivant comme une douleur paroxystique sévère affectant un côté de la tête : d'où le terme d'hétérocranie. Plus tard Galien la baptisa « hémicranie » d'où est issu le mot « migraine ».

Avicenne apporte quelques précisions, mais il faut attendre le XIX^e siècle pour avoir une description classique de la migraine. Bouillaud émet en 1845, l'hypothèse selon laquelle « la migraine serait due à l'irritation des rameaux que le V ou grand nerf trifacial envoie à la dure-mère et aux méninges en général ». Trousseau et Charcot se sont penchés sur cette maladie et Féré consacra un volume à la migraine ophtalmique en 1880. Labarraque soutint sa thèse en 1837 sur la « Céphalgie et la migraine considérées comme une affection symptomatique, soit comme une maladie essentielle ». Lasègue, lui-même migraineux, étudiera la symptomatologie de la crise migraineuse d'une façon parfaite et rien ne peut être ajouté à sa description.

La plupart des hypothèses physiopathologiques mettent en évidence le rôle des vaisseaux dans la genèse de la migraine (Du Bois-Reymond, Mollendorf, Flaton, Debré). Les travaux modernes ont permis de confirmer ce point de vue et d'analyser les différentes composantes de la maladie migraineuse permettant ainsi l'élaboration d'une thérapeutique appropriée.

I

PROBLÈMES CLINIQUES

PASTEUR-VALLÉRY-RADOT (48) définit la migraine comme étant une variété bien particulière de céphalée survenant par crises, souvent précédées de symptômes sensoriels, en particulier oculaires, et qui s'accompagne de photophobie, de nausées et de vomissements.

Pour Vachon, Blondet et Buffard (63) la migraine est une céphalée le plus souvent unilatérale, survenant par crises paroxysmiques séparées par des intervalles libres. Elle est habituellement accompagnée de manifestations digestives et aurait son origine dans une perturbation circulatoire passagère au niveau de la carotide externe.

A. — FACTEURS ETIOLOGIQUES.

1) CONDITIONS GÉNÉRALES : LE « TERRAIN MIGRAINEUX ».

Nous n'insisterons pas sur le *nombre* important de « migraineux » connus. Les chiffres, variables avec chaque auteur, indiquent une moyenne générale de 5 à 10 % de l'ensemble de la population.

Séгур, dans sa thèse (57) trouve 100 « migraineux » sur 332 cas de céphalées, soit près de 30 % des cas.

Sa prédominance dans le *sexe féminin* est caractéristique : 70 % des cas concernant des femmes dans l'étude de Pluvinage (53). La thèse de Séгур fait de 74 % de femmes et Marie-Rose Mugnier (43) observe sur 100 cas d'association lithiase-migraine une dizaine seulement de migraineux de sexe masculin.

L'apparition des crises migraineuses a lieu surtout pendant l'enfance, mais la *puberté* peut déclencher la maladie migraineuse dans un certain nombre de cas comme l'ont souligné Pluvinage, Debré et Ségur dans leurs études.

2) HÉRÉDITÉ.

Le caractère héréditaire de la maladie migraineuse semble acquis pour beaucoup d'auteurs (Tissot, Flatau, Friedman, Von Storch, Ségur, Wolff) mais avec des pourcentages très différents allant de 90 % des cas à 26 %.

A notre connaissance aucune étude n'a été entreprise permettant de classer la migraine dans le cadre des maladies génotypiques. En se basant sur les conclusions de plusieurs observations réunissant quelque 2 000 cas, on peut penser que l'hérédité se transmet selon les lois de Mendel sur un monde récessif.

3) ALLERGIE.

Les rapports entre allergie et migraine n'ont pu être démontrés malgré de nombreux travaux. Les observations cliniques mettent bien en évidence une prédisposition migraineuse chez des sujets allergiques, les allergènes étant surtout alimentaires (trophallergènes), les pneumallergènes ayant une responsabilité moindre dans le déclenchement des crises.

4) AFFECTIONS DIGESTIVES.

Caroli, Paraf et Alliot conclurent dans leurs observations que la « diathèse migraineuse » doit être considérée comme responsable dans certains cas de dyskinésies et de lithiases biliaires. Ces conclusions s'opposent ainsi au concept classique de la crise migraineuse secondaire à une « crise de foie ».

Les troubles du transit intestinal sont retrouvés avec une grande fréquence dans les statistiques de Pluvinage. Il pense que ces troubles pourraient n'être que les prodromes de la crise migraineuse. Il rappelle que « des troubles exactement comparables peuvent représenter un équivalent épileptique », soulevant ainsi le délicat problème des rapports de la migraine et de l'épilepsie.

5) TROUBLES ENDOCRINIENS.

Un facteur interviendrait sûrement mais la recherche d'un trouble hormonal ne permet pas d'incriminer une perturbation précise. L'*hyperthyroïdie* ne jouerait aucun rôle dans la genèse de la migraine tandis que les cas d'association *hypothyroïdie*-migraine sont trop peu nombreux pour en tirer des conclusions valables (4 cas dans le travail de Pluvinage).

Le *facteur ovarien* permet de trouver des corrélations cliniques plus précises. L'évolution des crises parallèlement au cycle féminin

a été évoquée par tous les auteurs. De même la grossesse peut supprimer ou quelquefois exacerber les crises. Aucune explication scientifique n'a été donnée aux rapports ovaire-migraine qui ne reposent que sur des observations purement empiriques.

En se basant sur certains faits, tels que l'impression de gonflement de l'abdomen, un œdème des membres inférieurs, une crise polyurique post-critique, certains auteurs ont noté la possibilité de rapports existants entre la migraine et les troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes. Mais Ostfeld et Wolff en 1955, ont montré que cette hyperhydratation coïnciderait avec une augmentation de la tension nerveuse. La crise migraineuse succéderait à une polyurie qui serait elle-même secondaire à une diminution de cette tension.

6) FACTEURS NERVEUX.

Les *rapports entre la migraine et l'épilepsie* ont donné lieu à la description de « migraines dysrythmiques ». Le caractère paroxystique des crises, la longueur des intercrises, les antécédents héréditaires et familiaux tendent à rapprocher ces deux syndromes. Cornu dans sa thèse de 1902 est plus affirmatif et réunit les états migraineux et épileptiques... « dans un même groupe d'affections nerveuses : celui des épilepsies ».

Actuellement, Pasteur-Vallery-Radot et Christiansens pensent que la coexistence des deux est fortuite : « On ne rencontre pas la grande crise comitiale plus souvent dans l'évolution de la migraine que dans les maladies d'une fréquence analogue ». Cette distinction, Michel Devic (9) la fait sienne tout en s'étonnant que l'association des deux syndromes ne soit pas plus fréquente « ...étant donné l'indiscutable fragilité vaso-motrice et neuro-végétative que présentent les migraineux et l'extraordinaire facilité avec laquelle chacun de nous est capable de faire une crise comitiale ».

Pluvinage rappelle que « ...les difficultés d'établir les frontières entre migraine et épilepsie tiennent surtout aux migraines accompagnées de symptômes focaux qui partagent avec l'épilepsie partielle le caractère de traduire un trouble cortical » (53).

L'étude électroencéphalographique tout en apportant des données nouvelles n'a pas tranché le débat. La présence de dysrythmies n'est plus admise comme spécifique par beaucoup d'électroencéphalographistes : on peut les retrouver chez des sujets considérés comme normaux.

« Si les migraines dysrythmiques existent, elles sont rares et l'on ne peut en tirer aucun argument pour affirmer que migraine et épilepsie sont les 2 faces d'un même trouble fonctionnel cérébral » (Pluvinage) (52).

Le *déséquilibre neuro-végétatif* joue un rôle essentiel dans le déclenchement des accès migraineux. L'influence des émotions sur

le comportement vaso-moteur d'un individu est bien connu. Il n'y a rien de surprenant à ce que, dans la migraine, affection où le mécanisme vaso-moteur est important, l'état émotionnel ait une importance primordiale.

Les enquêtes de H.G. Wolff lui ont permis de déterminer un *profil psychique particulier du migraineux*. Il s'agirait de sujets hyperémotifs, instables, anxieux, scrupuleux et méticuleux. Ces sujets sont souvent consciencieux, ils ne peuvent se considérer comme improductifs (Aring). Sur ce terrain surviennent des bouffées vaso-motrices fréquentes, un refroidissement des extrémités, une sudation importante, traduction clinique d'un déséquilibre vasculaire. Mais ce schéma n'a pas une valeur absolue car les aspects les plus divers de la personnalité peuvent être fréquemment rencontrés.

Ces quelques remarques sur les différents facteurs étiologiques permettent de dégager la notion de « terrain migraineux », source de discussions inépuisables suivant le caractère héréditaire, allergique, digestif, endocrinien et même psychique de ce dernier. Abandonnant cette question, nous ferons un bref rappel clinique de la crise migraineuse typique et nous essayerons de dégager quelques notions relatives aux formes atypiques.

B. — ASPECTS CLINIQUES.

1) LA CRISE MIGRAINEUSE.

« Avoir la migraine » pour évoquer un tableau de céphalée, est devenu un lieu commun chez beaucoup de personnes. Ces malades, dans la plupart des cas, pêchent par excès et le terme de « migraine » ne doit s'appliquer qu'à une variété de céphalée dont les symptômes sont actuellement bien codifiés.

La crise migraineuse comprend :

- Une phase prodromique indolore,
- Une phase céphalalgique,
- Une phase post-critique.

a) La phase prodromique.

Elle est caractérisée pour J.R. Graham (25) par des signes prémonitoires, vagues, variables, mal définis : euphorie ou dépression, faim, bâillements, troubles caractériels. Pluvinage accorde une grande importance à ces signes malgré leur discrétion, car ils permettent une fois connus, de prévenir la crise par une thérapeutique appropriée. Le travail de cet auteur reposant sur un grand nombre de cas, lui permet de rattacher à ces troubles prodromiques :

a) Des perturbations psychiques mineures :

L'euphorie étant aussi souvent rencontrée que le caractère taciturne du sujet.

b) Des modifications de l'appétit :

Anorexie ou boulimie inexpliquées. Rappelons à ce sujet l'observation que Lasègue fit sur lui-même : « La migraine a une aura... Tantôt, au milieu d'un repas où le malade mange des aliments peu goûtés ou peu appropriés un malaise stomacal vague, indéfinissable, représenté surtout par une sensation de plénitude apparaît et sert de prodrome à la crise, tantôt, au contraire, le migraineux qui va avoir un accès, a un appétit vaillant, une bonne humeur et une sensation de bien-être qu'il connaît et qu'il redoute car il en prévoit les conséquences » (39).

c) Des perturbations du sommeil :

La somnolence prédominant sur l'insomnie.

Tous ces prodromes surviennent 24 à 48 heures avant l'accès migraineux. Il est donc intéressant de reconnaître cette phase prémonitoire pour faire avorter la crise avant le développement complet des symptômes.

D'autres prodromes font prévoir l'apparition immédiate de la crise.

d) Des troubles visuels.

Le plus connu est le *scotome scintillant unilatéral*. Loin d'être constant, il se retrouverait dans une proportion variant entre 10 et 50 % des cas. Charcot (5) le décrit « ...comme une image qui ressemble à un plan de fortifications. Tantôt le phénomène présente des teintes jaunes, tantôt des tons rouges et verts et à l'intérieur d'une zone lumineuse on aperçoit comme une espèce de fumée, de vapeur plus ou moins épaisse. Tout cela remue, se rapproche, s'éloigne avec des mouvements précipités. Enfin, le cercle devient plus grand, le scotome disparaît et un second phénomène lui succède : l'hémiopie, c'est-à-dire qu'en regardant quelqu'un en face on ne voit que la moitié de sa figure. A partir de ce moment, une douleur se fait sentir dans l'œil : cette douleur augmente, les phénomènes oculaires disparaissent et vous avez la migraine ».

Calmettes, Deodati, Amalric (4) s'attachant plus particulièrement aux manifestations prodromiques de la migraine ophtalmique insistent sur les troubles visuels. Pour ces auteurs le scotome du migraineux est négatif, scintillant, bilatéral, mobile et fugace. « Il imposerait, à lui seul le diagnostic surtout s'il existe une notion héréditaire ».

On peut voir quelquefois des *hémianopsies*, le plus souvent homonymes, succéder au scotome en lui empruntant parfois ses caractères. Ces phénomènes sont habituellement transitoires et ne laissent aucun déficit. Quelquefois, si la phase migraineuse dure trop longtemps, le scotome peut persister définitivement. Cette irréversibilité peut s'expliquer par l'anoxie des cellules du lobe occipital ayant entraîné des lésions irréparables.

e) D'autres troubles sensoriels.

Auditifs, olfactifs ou labyrinthiques, ils peuvent en imposer pour d'autres syndromes si l'anamnèse ne permet pas de les rattacher aux crises migraineuses antérieures.

f) Des troubles sensitifs.

A type de paresthésies ou, inversement, de phénomènes de type douloureux.

L'évolution de tous ces troubles se fait par ondes successives. Progressivement une céphalée survient dont l'intensité croissante nous amène à décrire la crise à sa phase d'état.

b) *La phase céphalalgique ou période d'état.*

Les prodromes annonciateurs de l'orage « migraineux », s'ils sont différents pour chaque individu, aboutissent au symptôme majeur : la *céphalée*.

Toutes les descriptions des céphalées migraineuses sont identiques. Le caractère de la douleur ne reposant que sur des bases purement subjectives est difficile à évaluer. Lasèque (39) trouve « qu'elle est presque indescriptible » mais « ...elle n'est pas lancinante, aiguë, comme celle de la névralgie faciale ; elle est compressive, gravative et en même temps profonde ; elle est également intense dans toute l'étendue qu'elle occupe ».

La douleur peut être très violente, parfois intolérable. Hartmann et Ziza (32) la décrivent comme « ...une douleur profonde, très pénible, unilatérale avec impression d'intensité maximum dans le fond de l'orbite ; à type de distension, de lourdeur... Le malade est nauséux, souffre de photophobie... Le moindre changement de position de la tête déclenche des vomissements. C'est pourquoi le malade est anxieux, hostile et cherche à s'isoler dans un lieu calme et obscur ».

La crise migraineuse évolue sur un fond douloureux continu sur lequel se greffent des paroxysmes extrêmement pénibles. Claude Lenormand (41) insiste bien sur le caractère paroxystique de la migraine et remarque que l'on peut difficilement parler « d'état migraineux chronique » selon l'expression de De Sèze.

Le caractère vasculaire de la douleur est objectivé par la *pulsatilité* de la zone douloureuse suivant le rythme du pouls. En outre, beaucoup d'auteurs s'accordent sur le fait que la compression des jugulaires accentue la douleur et que celle des carotides la soulage. Enfin, la turgescence des artères superficielles, en particulier temporales, est soulignée par Djindjian (10), Elkind et Friedman.

Le *siège* est différent suivant les sujets et se limite le plus souvent à une moitié de la tête (hémicranie). Cependant tout le « scalp » peut être intéressé mais avec une nette prédominance pour les zones fronto-orbitaires, la fréquence diminuant vers les pôles

temporaires et occipitales. La douleur, en augmentant d'intensité, peut devenir bilatérale ou irradier largement au loin : nuque, cou ou épaules.

Généralement cette douleur n'est pas isolée. Elle est accompagnée de phénomènes inconstants mais ayant une valeur diagnostique importante pour confirmer une céphalée d'origine migraineuse.

La *pâleur* du sujet serait un élément caractéristique et Lenormand admet qu'il ne peut pas y avoir « de vraie migraine rouge ».

Les troubles digestifs à type de *nausées* pouvant aller jusqu'aux vomissements sont signalés dans 80 % des cas dans les travaux de Hécaen, Ségur, Marty et Moor. L'anorexie est le plus souvent de règle.

La sensation de malaise général est retrouvée de façon presque constante. Souvent intense, elle s'accompagne d'une note vertigineuse à type de déséquilibre ou d'étourdissement. Elle est faite d'asthénie accompagnée de troubles vaso-moteurs à type de refroidissements, ou de sudation profuse, ou encore, de brusques poussées de vaso-dilatation cutanée suivies de pâleur avec sensation de froid persistant (« flushes ») débutant à la face et se propageant ensuite à tout le corps.

La *durée de la phase critique* est très variable : de quelques heures à quelques jours avec rémission nocturne plus ou moins complète. L'atténuation progressive de la crise s'oppose à son début brutal et c'est après une nuit de profond sommeil que le malade se réveille guéri. Quelquefois une polyurie marque la fin de la crise.

La répétition des crises est soumise au mode de vie de chaque malade. Tous les intermédiaires peuvent exister entre les crises rares et les crises subintrantes pouvant mériter au maximum le nom d'état de mal migraineux.

c) *La phase post-critique.*

Elle est caractérisée par une douleur sourde, continue, non pulsatile. Elle peut durer plusieurs heures à quelques jours. Parfois une légère lourdeur de la tête demeure le seul témoin de cette phase. A la fin de celle-ci, le malade se retrouve fatigué mais soulagé et détendu, avec une sensation de bien-être évident.

La forme typique de la crise migraineuse se présente avec suffisamment de signes pour élaborer un diagnostic précis. Le problème est bien différent lorsqu'il s'agit de migraines atypiques.

2) LES FORMES CLINIQUES.

Elles sont nombreuses et l'on a pu dire qu'il y avait autant de migraines que de migraineux. Pluvinage signale que ces formes sont d'autant plus fréquentes que l'on est moins sévère pour les rattacher à la migraine pure.

a) *Forme selon le siège de la douleur.*

Dans les deux tiers des cas des différents travaux, la céphalée est strictement unilatérale au début ou pendant la plus grande partie de la crise. Les autres localisations douloureuses siègent dans une région atypique : occipitale avec irradiation vers la nuque, le cou et les épaules, beaucoup plus rarement au niveau du vertex pouvant amener alors la confusion avec la céphalée par tension psychique décrite par Friedman. La douleur peut rester unilatérale ou changer de côté d'une crise à l'autre.

b) *La migraine cataméniale.*

Elle est une forme particulière de migraine survenant habituellement au cours de la période prémenstruelle. Elle cède pendant la grossesse et disparaît définitivement au moment de la ménopause.

c) *Les migraines accompagnées.*

Ce qualificatif a été donné par Charcot. Il en fit la description à propos de la migraine ophtalmique. « En dehors de la migraine ophtalmique simple, vous avez la migraine ophtalmique qui est accompagnée de phénomènes de mauvais aloi. A peine le scotome a-t-il disparu, voilà le malade qui éprouve un engourdissement de la main, l'engourdissement monte, il envahit la face, il occupe la commissure labiale du même côté, la langue s'engourdit ; au bout d'un certain temps, on veut parler et on ne le peut plus. On éprouve de l'aphasie avec substitution des mots... Cependant, l'intelligence est à peu près conservée. J'ajouterai que certains malades sont atteints de cécité verbale, qu'ils sont incapables de comprendre la valeur des mots, qu'ils sont agraphiques, sachant tracer les caractères peut-être, mais ne sachant plus formuler leur pensée par l'écriture. Enfin à un certain degré, ils arrivent à la surdité verbale ». En général, il s'agit, dans l'esprit de cet auteur, d'aphémie, de surdité verbale, d'aphasie ou d'alexie. Le plus important déficit porte à la fois sur l'expression et la compréhension du langage.

Ce sont des crises migraineuses au cours desquelles surviennent des phénomènes neurologiques évoquant l'idée d'un trouble cérébral en foyer. On peut observer :

1) *des troubles oculaires* : scotome scintillant, hémianopsie ou scotome hémianopsique.

Le fond d'œil n'est pratiquement pas altéré et seul Pasteur-Vallery-Radot aurait observé des hémorragies rétinienne.

Les migraines ophtalmoplégiques associent une crise migraineuse à une paralysie unilatérale des nerfs oculo-moteurs. La maladie évolue en 3 périodes : la première est caractérisée par des accès migraineux purs ; la deuxième phase comprenant la succession de céphalées et de paralysies atteignant non seulement la musculature externe mais aussi, lorsque le III est en cause, la musculature intrin-

sèque. Au cours de la troisième période il persiste un déficit permanent portant le plus souvent sur la musculature intrinsèque.

Ces troubles oculo-moteurs sont habituellement unilatéraux, mais parfois ils peuvent changer de côté d'une crise à l'autre ressemblant ainsi à l'ophtalmoplégie alternante et récidivante décrite par Bielschowsky.

2) *des troubles labyrinthiques* à type de sensation vertigineuse ou de déséquilibre.

3) *des troubles sensoriels olfactifs et gustatifs* : rares, les odeurs étant déformées.

4) *des troubles sensitifs* : paresthésie d'un membre ou d'un hémicorps ; douleurs de type thalamique, parfois troubles du schéma corporel.

5) *des troubles moteurs* survenant le plus souvent à l'acmé de la crise, ils sont constitués par des monoparésies fugaces et plus rarement par des troubles hémiplegiques. La nature migraineuse de ces troubles reste encore à prouver. Certains auteurs les rattacheraient à un accident vasculaire indépendant de la crise migraineuse elle-même.

6) *des troubles aphasiques* qui seraient plus en rapport avec une perturbation de la « mécanique » vasculaire et donnant des alexies, des agraphies, des aphasies pures ou de type mixte suivant le territoire vasculaire mis en cause.

7) *des troubles psychiques* (délire, hypomanie, troubles confusionnels) très difficiles à rattacher à leur cause si l'interrogatoire ne met pas en évidence des antécédents migraineux accompagnés de troubles psychiques.

d) *Formes évolutives.*

La fréquence des crises est extrêmement variable chez les malades. Elles peuvent se reproduire suivant le même mode évolutif, mais elles peuvent aussi se compliquer d'accidents vasculaires à type d'hémorragie, de spasme ou de thrombose. Les spasmes vasculaires répétés finiraient d'ailleurs par aboutir à des thromboses selon Cachin et Beaumont.

Les migraines compliquées d'ophtalmoplégies ont fait l'objet de nombreuses observations (Glüber, Sundly, Moebius, Charcot, Riley). Ces ophtalmoplégies surviennent au cours de la sédation de la douleur contrairement aux manifestations de la phase prodromique.

Certains auteurs trouvent l'explication pathogénique de ces complications dans les anévrismes des branches de la carotide interne.

Taptas (60) admet cette hypothèse mais pense que la seule vaso-dilatation du siphon carotidien avec ou sans anévrisme peut

comprimer les nerfs oculo-moteurs qui passent tout contre la carotide.

Foster Kennedy (38) pensait que la compression des nerfs oculo-moteurs pouvait être due à une collection du liquide céphalo rachidien dans la région sphéno-caverneuse. Cette hypothèse n'est pas retenue par Taptas qui souligne à ce propos que les nerfs oculo-moteurs sont tous extra-duraux au niveau de cette région.

Il faut souligner de rares cas de migraine évoluant vers la mort : Féré en 1883 écrivit un article intitulé : « Notes sur un cas de migraine ophtalmique à accès répétés et suivie de mort ». Une observation a été rapportée récemment par Jean Dry (12) : Une céphalalgique connue de 28 ans a présenté au cours d'une crise de céphalée un coma qui s'est terminé 20 heures plus tard par la mort. Et Dry souligne que l'intérêt de cette observation « ...réside non seulement dans sa rareté, mais surtout dans le fait que la perméabilité de tous les vaisseaux cérébraux a été vérifiée et s'est montrée normale ».

3) LES FORMES ATYPIQUES ET LES ÉTATS FRONTIÈRES.

Les formes migraineuses précédentes font actuellement partie du cadre classique de la maladie migraineuse. Les formes atypiques constituent un problème où chaque donnée demande à être discutée avant d'être intégrée dans ce cadre.

1) *La névralgie ciliaire de Harris*. Décrite en 1936, Taptas (60) rapporte qu'il s'agit dans cette « forme substitutive de la migraine » (névralgie migraineuse) d'une douleur strictement unilatérale mais pouvant intéresser le côté opposé. Localisée à la région temporale ou orbitaire, elle peut être accompagnée de nausées. Les paroxysmes douloureux durent de 10 à 15 minutes.

2) *Le syndrome de vaso-dilatation hémicéphalique de Pasteur-Vallery-Radot* (49) *et Blamoutiers ou céphalée vasculaire de Horton*. Il fut décrit sous les noms les plus variés tels que : névralgie sphéno-palatine (Sluder), érythroprosopalgie (Bing), céphalalgie faciale autonome, névralgie migraineuse périodique (Harris).

Les différences avec la migraine sont nettes : vaso-dilatation cutanée et rougeur, rhinorrhée, larmolement et mode évolutif ; mais la fréquence des nausées et des vomissements, le malaise général et parfois des sensations vertigineuses contribuent à classer ce syndrome dans les limites de la migraine.

En 1932, Horton, Mac Lean et Craig publièrent un travail consacré à « un nouveau syndrome de céphalée vasculaire » qu'ils dénommèrent « érythromélalgie céphalique ». En réalité le tableau de cette érythromélalgie, qui pour Horton était d'origine histaminique, avait déjà été décrit en France par Pasteur-Vallery-Radot en 1925 sous le nom de « syndrome de vaso-dilatation hémicépha-

lique ». Actuellement, Kunkle, Friedman et Mikopoulous le désignent sous le terme de « Cluster Headache ».

La douleur est unilatérale, localisée ou avec des irradiations, pulsatile, intense ; elle s'accompagne d'une hyperhémie conjonctivale, d'un larmoiement et d'une rhinorrhée. Le faciès est rouge.

Les crises surviennent par accès de courte durée (2 heures) pouvant se répéter plusieurs fois en 24 heures.

Les phases intercritiques peuvent durer des mois ou des années sans aucune rechute.

3) *La céphalée par tension psychique* (« tension headache » des auteurs américains) particulièrement bien étudié par Friedman (19) à propos de 2 000 cas. « ...La céphalée par tension nerveuse est un type de céphalée qui survient en rapport avec des conflits émotionnels ou périodiques dont les malades ne sont que partiellement conscients. Elles n'ont pas de prodromes, sont habituellement bilatérales, occipitales ou frontales et peuvent s'accompagner d'un certain nombre de signes associés parmi lesquels l'anxiété, des nausées ou des vomissements ». Ces céphalées ressemblent fort aux migraines des « femmes du monde » du XIX^e siècle et nous retrouvons souvent dans les ouvrages de Musset la description d'un tableau clinique parfaitement identique.

La douleur est sourde, non pulsatile. Elle débute et se termine d'une façon progressive. Elle est caractérisée par l'absence de crise et Pluvinage (52) signale « ... qu'il y a de fortes chances pour que le malade, ou plutôt la malade, qui se plaint de migraines permanentes durant des mois sans aucune interruption notable, soit atteinte de céphalées par tension psychique ».

La participation féminine atteint 65 % des cas.

La durée de la céphalée varie de 1 à plusieurs heures.

Les facteurs émotionnels comme étiologie déclenchante existe dans 100 % des cas pour Friedman. Ces troubles se retrouvent sous forme d'anxiété ou de dépression dans le tableau de la céphalée dite par « tension accompagnée ».

En réalité les signes tendant à séparer ce syndrome de la vraie migraine sont assez nombreux (absence de crise, longue durée des troubles, caractères de la douleur, absence de prodromes, rareté des phénomènes digestifs), le problème se compliquant lorsque des migraines vraies se surajoutent à cette céphalée. L'épreuve thérapeutique permet alors de trancher le débat : un traitement sédatif et anxiolytique suffit le plus souvent à atténuer les troubles de la céphalée par tension jusqu'à la nouvelle période d'anxiété.

4) MIGRAINES SYMPTOMATIQUES D'AFFECTIONS VASCULAIRES.

a) Rappelons que toute migraine unilatérale accompagnée de signes neurologiques de type déficitaire (aphasie, hémiparésie, trou-

bles oculo-moteurs) doit faire évoquer une *malformation vasculaire cérébrale*.

Ainsi, qu'elles soient révélatrices ou symptomatiques, les crises de migraine, selon Critchley et Ferguson « ...surviennent trop souvent chez des malades qui sont morts plus tard d'anévrismes intracrâniens, pour être considérés comme des coïncidences ». Pour ces mêmes auteurs, la crise migraineuse peut modifier la structure du vaisseau et faciliter ainsi un accident hémorragique.

L'artériographie sera le plus souvent normale et l'anévrisme ne pourra être mis en évidence et par suite traité avant l'évolution vers une rupture dramatique.

Ajoutons que l'association migraine-épilepsie est hautement suspecte de néoformation vasculaire.

b) Sur le plan clinique *l'artérite temporale ou maladie de Horton* réalise un syndrome caractéristique. Il s'agit de céphalées, survenant par crises extrêmement douloureuses, siégeant au niveau des régions temporales. Elles ont un caractère paroxystique véritablement atroce ; un fond douloureux permanent peut être noté pendant les phases intercritiques.

La palpation des régions temporales permet de percevoir un œdème et sous celui-ci une artère temporale épaisse, sinueuse, rigide et non pulsatile. Les lésions peuvent être unilatérales ou, ce qui est plus fréquent, bilatérales, même si les céphalées sont localisées à un seul côté. En outre, ces maux de tête bien particuliers par leur intensité s'accompagnent d'une altération de l'état général avec pâleur, anorexie et fréquemment état subfébrile.

Un tel tableau commande l'examen complet du système vasculaire, la palpation des pouls périphériques (pédieux et tibiaux) ainsi que la recherche d'un souffle carotidien.

Le bilan biologique montre une vitesse de sédimentation accélérée, une anémie avec leucocytose. La biopsie de l'artère temporale montre un aspect bien spécial de lésions giganto-cellulaires.

L'évolution serait bénigne si l'on ne considérait que les artères temporales : les douleurs s'estompent peu à peu après une évolution pouvant atteindre une à deux années et l'on pourrait croire le patient guéri. Mais les complications vasculaires peuvent survenir en d'autres territoires et notamment dans celui de l'œil. Le danger est celui d'une perte de la vision de manière brutale, souvent bilatérale, par thrombose de l'artère centrale de la rétine ou par névrite rétro-bulbaire. Les artères cérébrales et coronaires peuvent aussi être touchées. Ainsi, l'artérite temporale, est en fait la manifestation la plus révélatrice d'une artérite diffuse, très spéciale du point de vue histologique.

II

PROBLÈMES PATHOGÉNIQUES ET BIOCHIMIQUES

NOUS allons essayer de résumer les conceptions pathogéniques émises au sujet des différentes phases de la migraine.

Ces phases seront décrites sous forme d'un simple rappel dans les chapitres réservés aux mécanismes vasculaires et biochimiques habituellement invoqués dans la genèse de la migraine. Faisant état de travaux plus récents, nous évoquerons la part de la sérotonine grâce à l'étude de son métabolisme et de son rôle en pathologie.

Nous insisterons un peu plus sur les antisérotonines et en particulier sur le méthysergide qui est à l'origine de notre travail.

A. — MECANISME VASCULAIRE.

Diverses théories ont été avancées en ce qui concerne les mécanismes vasculaires de la migraine. Hartman et Ziza (32) les énumèrent dans leurs travaux.

Actuellement, l'expérimentation a permis de démontrer que *la migraine est une céphalée d'origine vasculaire*.

Rappelons brièvement les notions anatomo-physiologiques admises de nos jours relatives aux vaisseaux terminaux.

L'anatomie du « lit capillaire » repose sur des notions précises : chaque unité élémentaire a pour axe un vaisseau : le canal préférentiel (3) dont la partie proximale entourée de cellules musculaires lisses forme la métartériole (2) et la partie distale forme la veinule (4). De la métartériole se détachent des capillaires (6) dont la partie proximale, le précapillaire (5) est entouré du sphincter précapillaire agissant indépendamment du sphincter de la métartériole (5'). Des anastomoses artério-veineuses (8) existent entre artérioles et veinules.

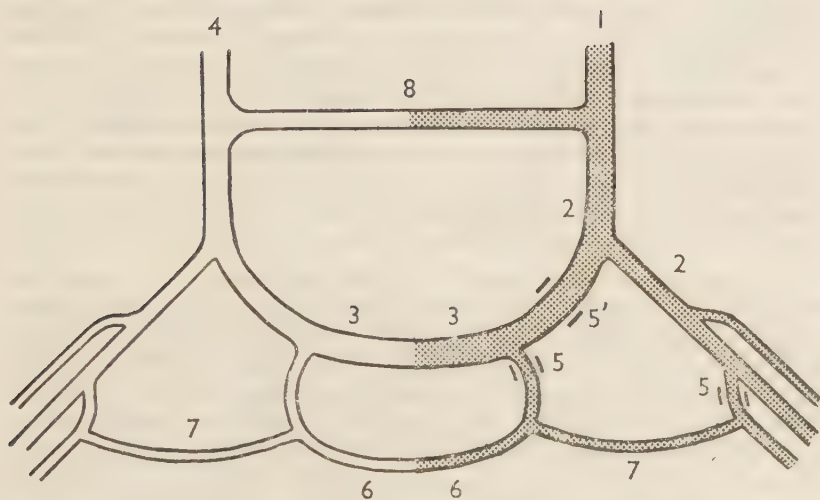
Lathan écrivait en 1872, dans un article intitulé « Sur la maladie migraineuse » : « La théorie que j'avance est celle-ci : si par fatigue, anxiété ou autre cause déprimante, le tonus général du corps s'abaisse et avec lui le pouvoir régulateur cérébro-spinal sur le sympathique diminue, il y a alors excitation d'une ou de plusieurs parties de ce dernier, amenant la constriction des vaisseaux sous l'influence des parties atteintes. Cette excitation est suivie d'une paralysie du sympathique à laquelle est associée une vaso-dilatation. Si le sympathique cervical est touché, on aura la céphalée ».

Dechelotte a recherché les principaux points de départ des influx douloureux. Il suppose que la distension des vaisseaux de la base du crâne donne une douleur, alors que la dure-mère n'est sensible que dans certaines zones précisées d'ailleurs par Penfield (zone éthmoïdale, tente hypophysaire, fosse cérébrale, tente du cervelet). Mais les organes les plus sensibles de la boîte crânienne sont les sinus veineux.

Cette sensibilité des vaisseaux à différentes incitations (en particulier tiraillement et distension forcée) a été mise en évidence par l'expérience de Wolff (65) que nous rappelons ici : la dilatation artificielle par perfusion sous pression de l'artère temporale après compression en aval engendre une céphalée. Une perfusion d'histamine provoque une vaso-dilatation généralisée avec hypo-tension qui cesse après l'arrêt de cette perfusion amenant ainsi un relèvement tensionnel. Celui-ci distend alors passivement les vaisseaux intra-crâniens restés hypotoniques pendant un temps supérieur aux autres vaisseaux donnant à ce moment seulement la céphalée.

Les recherches de Penfield prouvèrent en outre que les voies de la sensibilité intra-crânienne empruntaient presque toutes le trajet du trijumeau.

La céphalée migraineuse échappe à la règle des douleurs d'origine vasculaire. Celles-ci (coronarite, artérite des membres inférieurs) traduisent habituellement une ischémie tissulaire secondaire entre autre à une vaso-constriction. Dans la céphalée vaso-motrice au contraire, il faut incriminer une distension vasculaire avec sans doute une hyperhémie localisée. Les différentes phases de la crise migraineuse correspondent chacune à des variations de calibre des vaisseaux intracrâniens.



d'après Claude LENORMAND (42)

1. Artériole.
2. Métartériole.
3. Canal préférentiel.
4. Veinule.
5. Précapillaires avec sphincters.
6. Capillaire vrai.
7. Anastomose entre capillaire d'unité voisine.
8. Anastomose artério-veineuse.

Le développement de la crise migraineuse fait appel à plusieurs hypothèses pathogéniques.

1°) *La phase prodromique* correspond à une *vaso-constriction* de certains territoires artériels cérébraux déclenchée par toute une série de facteurs perturbant le système neurovégétatif et entraînant une ischémie localisée. Alajouanine et Thurel admettent que cette « ischémie encéphalique » rendrait compte des symptômes sensoriels ou sensitifs précritiques. Ainsi dans le cas du scotome, il y a généralement vaso-constriction au niveau du cortex occipital [Fanchamps (16)]. Cette vaso-constriction repose sur des données cliniques, électro-encéphalographiques et thérapeutiques : ainsi le scotome peut s'effacer sous l'influence d'un médicament vaso-dilatateur à action rapide comme le nitrite d'amyle.

2° *La phase céphalalgique*. Autrefois attribuée à un spasme des vaisseaux céphaliques, fait actuellement l'objet d'une autre théorie acceptée par la plupart des auteurs : il s'agirait d'une *vaso-dilatation* des vaisseaux de la dure-mère. L'expérience de Wolff, précédemment décrite en serait le témoignage. Pour Cohen (6) le problème est de savoir s'il s'agit d'une vaso-dilatation paralytique en amont de la vaso-constriction. Beaucoup de résultats expérimentaux tendraient à le prouver. A cette distension forcée des artères correspondrait un abaissement du seuil de la sensibilité des tissus épicrâniens lié de plus à un trouble de la perméabilité capillaire (Fanchamps, Ostfeld et Wolff).

A tous ces facteurs vient s'ajouter une hyperpulsatilité artérielle comme on peut le remarquer sur les enregistrements recueillis au niveau des artères extra-crâniennes (Tunis et Wolff) (61).

En 1937, J.R. Graham et M.G. Wolff (26) conclurent de leurs expérimentations que ces changements d'intensité de la céphalée migraineuse sont en relation avec les variations d'amplitude des pulsations de certaines branches de la carotide externe ; les facteurs qui diminuent cette amplitude diminuent l'intensité de la céphalée et vice-versa.

L'affirmation que la douleur est liée à l'hypotonie et à une distension forcée des artères repose sur les faits suivants :

— la compression de la carotide primitive, de la temporale superficielle et de l'occipitale atténue la céphalée du même côté.

— l'anesthésie locale des vaisseaux superficiels supprime les céphalées dans les territoires correspondants.

— la compression de la jugulaire en augmentant la distension du réseau vasculaire et capillaire accroît la douleur céphalique.

3°) *La phase post-critique* correspond à une douleur sourde, non pulsatile, continue. Un œdème des parois artérielles et des tissus environnants s'installe, succédant ainsi à la phase de vaso-dilatation. Cet œdème a été mis en évidence par des biopsies de la temporale superficielle.

Plusieurs auteurs ont critiqué l'intervention de ces facteurs au cours du déroulement de la crise migraineuse.

Hartemann et Ziza ont résumé ainsi leurs hypothèses :

— il y aurait d'abord un angiospasme auquel succéderait une hyperhémie,

— puis concomitance d'une vaso-constriction artériolo-capillaire corticale et d'une vaso-dilatation paralytique en amont,

— enfin trouble du métabolisme hydrique à type de rétention ; une surcharge hydrique brutale pouvant déclencher la crise douloureuse.

Selon Pluinage (53), aucun argument n'est absolument convaincant.

Les phases de vaso-constriction et de vaso-dilatation peuvent ne pas se succéder de façon obligatoire. A l'appui de cette hypothèse, il cite des phénomènes accompagnateurs qui débordent la période prodromique et persistent pendant la crise. Or, ces phénomènes sont dus à une vaso-constriction alors que la phase douloureuse relève d'une vaso-dilatation. L'explication repose sur deux interprétations possibles :

— La vaso-constriction initiale est suffisamment intense et prolongée et l'anoxie ainsi créée amène des lésions cellulaires pratiquement définitives.

— Il y aurait asynchronisme vaso-moteur entre le territoire cérébral et les zones méningées. Tout se passe comme si l'onde vaso-constructrice se déplaçait lentement le long d'un territoire artériel donné.

En outre non seulement les artères sont turgescentes et battantes mais les veines présentent les mêmes caractères. *Pluinage* pense que « ...si il s'agit d'une dilatation artérielle paralytique ou réactionnelle cherchant à vaincre l'obstacle d'une vaso-constriction profonde capillaire il n'y a aucune raison pour que les veines soient dilatées ».

Donc, les théories plus récentes devront tenir compte de ce nouveau fait.

Heyck (34) considère la migraine non plus comme une succession de deux phases distinctes de constriction et de dilatation mais comme une vaso-dilatation globale des vaisseaux. Il existerait un court-circuit artério-veineux ou encore un shunt au niveau des capillaires, permettant ainsi un passage très rapide du courant sanguin du pôle artériel au pôle veineux et entraînant une ischémie des territoires où se trouvent ces capillaires et une distension douloureuse des veines.

La démonstration de *Heyck* rapportée par *Bergouignan et Seilhan* (3) s'appuie sur les dosages de l'oxygène artériel et veineux

dans les territoires responsables de la céphalalgie. Mais les chiffres donnant la teneur du sang artériel et veineux en oxygène sont trop proches l'un de l'autre pour que l'on puisse admettre l'interférence d'un réseau capillaire consommateur important d'oxygène.

Lenormand (42) reprend les conclusions de *Wolff* et d'*Ostfeld*, les critique et expose ses conceptions personnelles.

La céphalée migraineuse traduirait des troubles vaso-moteurs complexes, associant au stade céphalalgique une vaso-constriction capillaire superficielle diffuse et bilatérale et une vaso-dilatation active unilatérale des branches de la carotide externe avec ouverture des anastomoses artério-veineuses. La vaso-constriction capillaire est secondaire à la fermeture des sphincteurs précapillaires, celle-ci étant d'origine humorale. La vaso-dilatation artérielle serait due aux fibres vaso-dilatatrices parasympathiques.

La distension des artères préalablement sensibilisées par la vaso-constriction des vasa-vasorum ayant entraîné l'anoxie de leurs parois, est responsable de la douleur. Celle-ci est recueillie par les fibres du système nerveux autonome ayant leurs cellules d'origine dans le ganglion de Gasser et transmise aux centres nerveux par la racine sensitive du trijumeau.

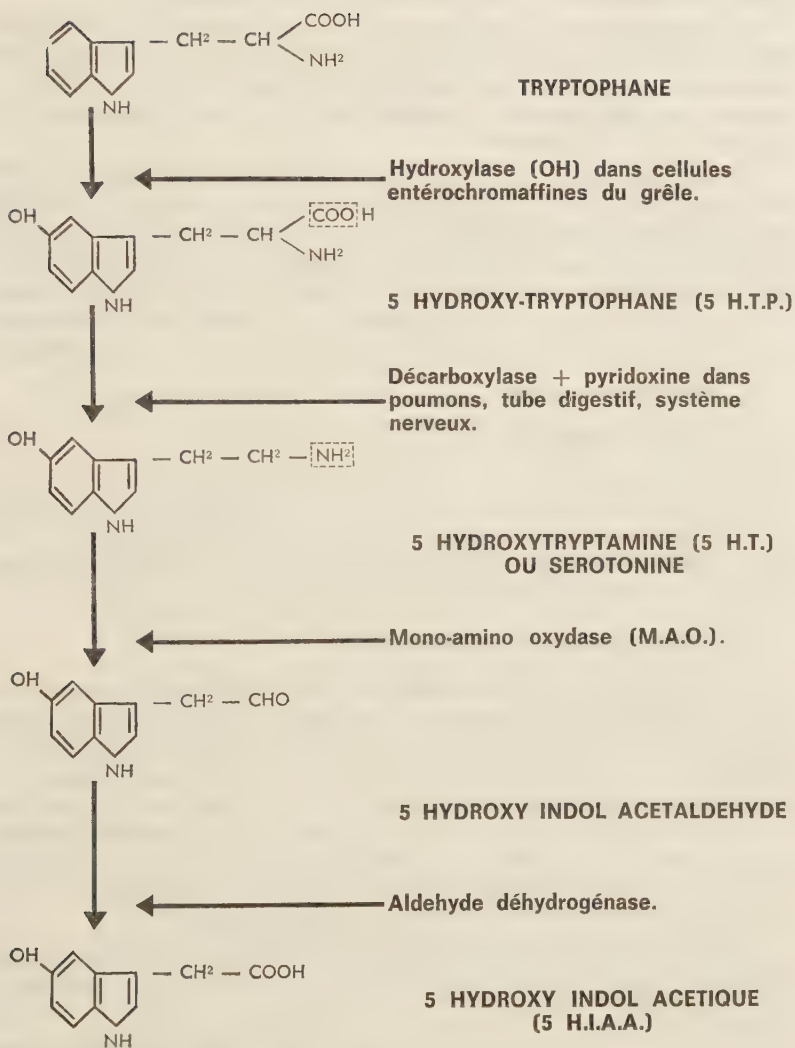
Mais les expérimentations récentes montrent que la dilatation vasculaire isolée ne suffit pas à expliquer la céphalée migraineuse.

B. — MECANISMES BIOCHIMIQUES.

On pense actuellement que la *libération et la diffusion* dans le tissu péri-vasculaire d'une *substance* qui abaisse le seuil de la sensibilité douloureuse et augmente la perméabilité capillaire ferait ressentir comme douloureuses les pulsations des vaisseaux distendus. *Fanchamps* (15), *Aring C.D.* (1), *Elkind* et *Friedman* (13) basent leurs théories sur les travaux d'*Ostfeld* et *Wolff* dans lesquels ceux-ci discutent du rôle des artères dans les céphalées.

En plus de la vaso-dilatation il y aurait une réaction inflammatoire mais ce n'est pas prouvé : cette réaction serait produite par une substance qui aurait comme propriété d'augmenter la perméabilité capillaire au voisinage des artères extra-crâniennes, abaissant ainsi le seuil douloureux et augmentant la vulnérabilité du sujet aux actions néfastes.

Le rôle de différents métabolites a ainsi été envisagé. *Barbizet* (2) dans sa thèse a résumé les faits expérimentaux et cliniques qui permettent d'invoquer le rôle de l'*histamine* dans l'apparition de certaines céphalées. Ce rôle n'a pas été confirmé dans la « céphalée histaminique de *Horton* » par l'expérimentation à l'*histamine* ou par la thérapeutique anti-histaminique. *Lecomte* (40) conclut après ses travaux que le syndrome paramigraineux de *Horton* « Aucun rôle ne paraît dévolu à l'*histamine* endogène dans la physiopathologie de ces hémicranies ».



L'action possible de l'*acétylcholine* repose sur les travaux de Jimenez-Diaz, Lorente, Marcas et Ortega (36). Ces auteurs ont mis en évidence dans l'urine des migraineux une substance hypotensive aux propriétés identiques à celles de l'acétylcholine et dont le taux est 10 fois supérieur à celui de l'individu normal. Son excrétion atteint son maximum au cours de la crise migraineuse.

La *bradykinine* est un polypeptide qui aurait des propriétés vaso-dilatatrices. Certains auteurs l'ont nommée « la protéine de la douleur ». Une protéase, enzyme du liquide céphalo-rachidien, libérerait ce polypeptide au contact des protéines plasmatiques en donnant une vaso-dilatation.

La *neurokinine* a une structure polypeptidique voisine de la précédente. Retrouvée en quantité beaucoup plus importante dans le liquide céphalo-rachidien de quelques sujets atteints de céphalée migraineuse, son taux augmente parallèlement avec l'intensité de la crise. Aring obtient une sédation de la douleur par l'administration de tartrate d'ergotamine qui, abaissant la quantité de neurokinine, diminue l'amplitude des pulsations artérielles et apaise l'intensité de la douleur.

C. — LA SÉROTONINE.

Les recherches récentes ont permis de mettre en valeur le rôle essentiel de la sérotonine dans la migraine. C'est pourquoi il nous a paru indispensable de consacrer dans ce travail une étude plus particulière à cette substance.

1) MÉTABOLISME DE LA SÉROTONINE.

Pour Ostfeld (46) la vasodilatation des artères temporales superficielles et méningées moyennes pendant la phase algique de la migraine ne serait douloureuse qu'en raison de la formation de sérotonine « loco dolent ». Cette substance serait donc algogène en sensibilisant des récepteurs algiques à la distension vasculaire. C'est le « mécanisme biochimique » de la migraine, par opposition au classique mécanisme vaso-moteur. Ainsi le seuil local à une perception douloureuse cutanée (chaleur) est très rapidement abaissé par l'injection intra-dermique de 20 gamma de sérotonine.

La sérotonine est un médiateur chimique ou pour certains auteurs une neuro-hormone au même titre que l'histamine, l'adrénaline, ou l'acétylcholine.

C'est une mono amine. Elle n'est qu'un stade instable d'une chaîne de réactions qui se développent à partir du tryptophane.

Le 5 hydroxy-tryptophane (5 H.T.P.) existe dans le tissu nerveux. Une réaction de décarboxylation s'y effectue grâce à une décarboxylase associée à un co-facteur (la pyridoxine) pour aboutir à la sérotonine ou 5 hydroxy-tryptamine (5 H.T.). Celle-ci est

ensuite soumise à l'action de la mono-amino-oxydase (M.A.O.) qui réalise une désamination pour donner la 5 hydroxy-indol acétal-dehyde, laquelle, sous l'influence d'une déhydrogenase se transforme en 5 hydroxy-indol acétique (5 H.I.A.A.) métabolite ultime excrété par l'urine.

Cette élimination du 5 H.I.A.A. est un reflet assez fidèle de la production de sérotonine : c'est par son dosage que l'on met en évidence une hyperproduction de sérotonine dans certains syndromes.

Toutes ces substances ont été décelées dans le système nerveux central (hypothalamus, rhinencéphale et mésencéphale à des doses infimes de l'ordre du gamma) grâce à des méthodes physicochimiques (procédés fluorométriques, détermination colorimétrique, chromatographie sur papier, méthodes électrophorétiques sous haute tension) et dans différents organes isolés par des procédés biologiques. Ces méthodes sont étudiées par Michel Fontan dans son travail : « Le rôle de la sérotonine en pathologie et les applications thérapeutiques » (17).

a) *Anabolisme.*

L'organisme synthétise lui-même la sérotonine. Selon Bogdanski et collaborateurs, il existe une relation directe entre les concentrations régionales de la décarboxylase et celles de la sérotonine. Or c'est la décarboxylation du 5 hydroxy-tryptophane qui donne la 5 hydroxytryptamine.

Cette synthèse s'effectue dans la muqueuse digestive (cellules argentaffines), dans le système nerveux central, dans les mastocytes du tissu conjonctif. Ces tissus possèdent les systèmes enzymatiques capables de transformer le tryptophane en 5 H.T. Un dernier argument en faveur de cette synthèse locale repose sur le fait que la sérotonine administrée aux animaux traverse très difficilement la barrière pulmonaire et hémato-méningée. Transportée par les plaquettes sanguines elle est libérée à partir de certains tissus auxquels elle s'est liée dans son parcours. Ce métabolisme est très actif puisque la moitié de la quantité de sérotonine circulante se renouvelerait en moins de trois heures.

Neuman remarque (44) qu'il existe dans l'organisme *deux sortes de secteurs* pour la sérotonine : celui du *stockage* avec les plaquettes, les cellules argentaffines intestinales, le cerveau, et celui de la *sérotonine circulante* où la destruction est rapide. Ceci a été confirmé par les travaux expérimentaux de Brodie, la forme de réserve étant physiologiquement inactive et insensible à l'action enzymatique de la mono-amino-oxydase.

b) *Catabolisme.*

Si, comme beaucoup d'auteurs l'admettent, la sérotonine agit comme un médiateur chimique, sa destruction doit être rapide. Tel est le rôle de la mono-amino-oxydase (M.A.O.) qui existe

dans tous les tissus mais se retrouve « en quantité nettement plus importante dans le système nerveux et notamment dans les régions hypothalamiques » (Bogdanski).

La sérotonine est détruite pour les deux tiers au niveau des poumons et aussi au niveau de la substance réticulée, de l'hypothalamus, du foie et de la rate.

Page et Mac Isaac envisagent d'autres modes de dégradations :

— une conjugaison du 5 Hydroxy-indol-acétique avec le glycolle pour donner de l'acide 5 Hydroxy-indol acéturique.

— une acétylation donnant la N-acétyl sérotonine.

— une conjugaison avec l'acide glucuronique ou une sulfo-conjugaison.

2) ROLE PHYSIOLOGIQUE.

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche des propriétés de la sérotonine. Malgré cela, ses effets physiologiques sont encore assez obscurs.

Dès 1868, les physiologistes avaient constaté que la coagulation s'accompagnait d'un pouvoir vaso-constrictif. Ils avaient établi un rapport entre un principe inconnu appelé à cette époque vasotonine ou thrombocytine ou thrombotonine, libéré pensaient-ils par les plaquettes et le nombre des plaquettes dénombré. En effet, l'intensité de la vaso-constriction est proportionnelle au chiffre des globulins.

Viali et Erspamer isolaient en 1933 une substance vaso-pressive de l'intestin grêle atteint d'une tumeur carcinoïde à laquelle ils donnèrent le nom d'entéramine.

Ce n'est qu'en 1948 que Rapport, Green et Page, montrèrent l'identité des deux substances et l'appelèrent sérotonine.

L'expérimentation permet d'en dégager les différents effets pharmacologiques :

a) La sérotonine est algogène.

Directement ou par l'intermédiaire d'une macro-molécule.

b) La sérotonine favorise l'inflammation et l'œdème expérimentaux chez le rat.

c) Action sur le système cardio-vasculaire.

La sérotonine exerce une vaso-constriction sur les artères pulmonaires, au niveau de la circulation rénale et élève la pression portale.

L'injection intra-veineuse chez l'homme provoque une vaso-constriction généralisée. Mais on observe une vaso-dilatation cérébrale.

d) Action sur le rein.

L'oligurie entraînée par la sérotonine reste imparfaitement

élucidée. Les différentes théories parlent d'une vaso-constriction rénale, ou encore d'action anti-diurétique tubulaire soit directe (Van Arman et Sebkins), soit par l'intermédiaire du noyau supra-optique de l'hypothalamus pour Kiwallo.

e) Action sur le tractus digestif.

Les travaux de Ch. Debray et F. Besançon ont démontré l'action enterokinétique de la sérotonine : l'injection intra-veineuse rapide de 0,5-1 mg de sérotonine détermine les ondes péristaltiques — identiques aux ondes spontanées — qui aboutissent à l'évacuation du duodénum et du jéjunum dans l'iléon.

Rocha et Silva chez l'animal, Hendrix et Handerbach chez l'homme ont observé un pouvoir tachyphylactique = l'effet excitomoteur est suivi d'un état réfractaire à la sérotonine.

Les opinions divergent entre Carspamer et Cerletti quant aux possibilités d'un pouvoir excitomoteur sur le tractus digestif. En 1958, les enregistrements au manographe électronique (Ch. Debray et F. Besançon) ont permis de confirmer le rôle de la sérotonine dans la genèse des ondes péristaltiques.

f) Action sur les bronches.

La physiologie rejoint ici l'expérimentation qui provoque une apnée suivie d'une hyperpnée.

g) Action sur l'utérus.

La sérotonine provoque une forte contraction d'une corne utérine atropinisée de rate.

h) Action sur la coagulation du sang.

Le stockage de la sérotonine sur les thrombocytes permet d'expliquer que lors de la coagulation, la sérotonine libérée par la thrombocytolyse peut donner une vaso-constriction locale. Mais elle a aussi une action directe sur l'hémostase en diminuant le temps de saignement (Djerassi, Curti). Certaines affections thrombocytaires (maladie de Werlhof) pourraient être dues à un taux sanguin de la sérotonine particulièrement bas, cette hypothèse demandant confirmation.

i) Action sur le système nerveux.

Les travaux de Soulairac montrent le rôle inhibiteur de la sérotonine sur les transmissions synaptiques au niveau des structures sous corticales. Mais il est difficile d'étudier les effets de la sérotonine sur le système nerveux central puisque cette substance ne franchit la barrière hémoméningée qu'en faible quantité de sorte que les seules preuves d'action du produit injecté par voie intra-veineuse ou sous péritonéale demeurent périphériques. Cependant les expérimentations de Chessin, Monnier et Bradley concordent pour affirmer une atténuation de la motilité spontanée chez la souris, le chat et le lapin ainsi qu'une diminution des réactions aux stimulations.

Ces auteurs pensent en outre que la sérotonine agirait au niveau du couple hypothalamo-hypophysaire dans le sens d'une diminution de la réponse aux stress, mais en ignorant si cette action a lieu sur l'hypothalamus lui-même ou s'il y a inhibition des voies éfférentes de l'hypothalamus mises en activité par le stress.

On a pu se faire une idée plus précise de ces problèmes grâce au 5 hydroxy-tryptophane, précurseur de la sérotonine, qui franchit facilement la barrière méningée. Les résultats dépendent de la dose : pour 30 mg/kg, le produit inhibe le système activateur ascendant comme le prouve l'indifférence aux stimulations extérieures, une potentialisation de la narcose et une abolition des réactions électro-encéphalographiques d'éveil (Chessin, Monnier Tissot). Bradley résume ainsi ses observations : « L'injection de 200 à 250 micro gramme de 5 hydroxy-tryptophane chez le rat conscient, provoque immédiatement des mouvements de léchage et de déglutition qui disparaissent en 5 ou 15 minutes. Puis les animaux deviennent plus calmes, se couchent pendant de longs moments dans la même position, souvent enroulés sur eux-mêmes dans la posture caractéristique de préparation au sommeil... Les animaux... deviennent placides et indifférents et ne donnent aucune réponse aux stimuli qui habituellement les intéressent comme les bruits ou les mouvements ». Les doses supérieures à 30 mg/kg ont un effet apparemment opposé : l'animal est agité, il a peur, il tremble et son tracé électro-encéphalographique est désynchronisé. Les auteurs précités pensent que l'imprégnation de l'ensemble du cerveau par le 5 hydroxy-tryptophane ne laisse plus apparaître son activité préférentielle pour la substance réticulée mésencéphalique activatrice.

Chez l'homme les effets périphériques (modifications de la tension artérielle et du rythme cardiaque, nausées) masquent les modifications nerveuses centrales. Cependant, le 5 hydroxy-tryptophane a un effet sédatif comme le prouve le synchronisme des rythmes électro-encéphalographiques et l'apparition de sommeil. Mais les tracés sont peu nombreux et l'interprétation en est délicate.

Tous les auteurs reconnaissent que la sérotonine se trouve limitée à certaines zones de substance grise, en particulier au niveau des noyaux gris centraux. « Cette distribution originale de la sérotonine suggère indiscutablement qu'elle intervient dans certaines fonctions nerveuses spécialisées » (*). Mais cette relation reste encore très obscure et Soulairac pense qu'il est encore difficile actuellement d'attribuer à la sérotonine un rôle précis dans le fonctionnement du système nerveux central et en particulier de l'admettre soit comme un neuro-hormone, soit comme médiateur chimique selon les suggestions de certains auteurs.

(*) Costa et collaborateurs. Cité par Jeanne Levy dans : « Doit-on impliquer la sérotonine dans les processus mentaux ». *Actualités pharmacologiques*, Masson, 1959.

3) LA SÉROTONINE EN PATHOLOGIE.

Les nombreux pouvoirs biologiques de la sérotonine peuvent faire supposer qu'elle entre dans la genèse de divers processus pathologiques. Pour certaines affections, le rôle pathogène de la sérotonine a pu être prouvé, pour d'autres, son mécanisme reste encore hypothétique.

1) *Sérotonine et inflammation.*

Expérimentalement, la création de pleurésies purulentes chez l'animal a permis de découvrir de grandes quantités de sérotonine dans le liquide pleural.

Schrebel (55) est parvenu à déterminer chez l'homme une douleur, un œdème et une cyanose périarticulaires au niveau des articulations digitales d'une périarthrite chronique évolutive par injection locale de sérotonine. En se basant sur ce fait, Meriel et Ruffie auraient réussi à contrôler certaines poussées de P.C.E. et de périarthrites scapulo-humérales en injectant un anti-sérotonine.

2) *Sérotonine et phénomènes anaphylactiques ou allergiques.*

La sérotonine joue un rôle important dans l'apparition du choc anaphylactique chez le lapin et la souris alors que chez le cobaye c'est l'histamine qui est incriminée. De même on a pu mettre en évidence expérimentalement et cliniquement une libération de sérotonine au moment du conflit antigène-anticorps, cette libération étant parallèle à l'émission d'histamine. Cette similitude de caractère peut s'expliquer par la parenté chimique des deux corps et leur lieu de formation qui sont les mastocytes du tissu conjonctif. Chez des individus allergiques, l'intra-dermo réaction à la sérotonine est très positive alors que l'injection simultanée d'un anti-sérotonine diminue l'intensité et la durée de la réaction ou peut même la rendre négative.

Panzani et Pascal (47) ont pu provoquer un bronchospasme chez 20 % des asthmatiques par l'administration d'aérosols d'une solution à 1 % de sérotonine. Par ailleurs, Ballestero et Colla (Argentine) ont pu améliorer 4 cas d'asthme grave par un anti-sérotonine, l'amélioration portant à la fois sur la clinique et la capacité respiratoire. Ils signalent même un malade qui parvint ainsi à se passer de l'A.C.T.H. auquel il s'était accoutumé.

3) *Sérotonine et tube digestif.*

a) *Les tumeurs carcinoïdes.*

Thorson, Bjork, Wade et Waldenstrom démontrèrent que les manifestations cliniques des tumeurs carcinoïdes du tube digestif (en particulier les « flushes » constitués par des bouffées congestives du visage, du tronc, des membres supérieurs qui vont jusqu'à la cyanose violacée : « flots rouges sur une mer bleue ») dérivent d'une sécrétion excessive de sérotonine par déviation du métabolisme du

tryptophane. Selon De Crastes, De Paulet, O. Flandre et F. Cohen (7) cette tumeur détourne 60 à 70 % de tryptophane de sa voie normale, pour la biosynthèse de la sérotonine. Le phosphate de pyridoxal — coenzyme du 5 hydroxy-tryptophane — est également capté par les cellules tumorales pour l'élaboration de cette mono-amine. Il y aura alors avitaminose B6 associée à une hypoprotéinémie. « L'évolution de ces tumeurs carcinoïdes sécrétantes aboutit donc à l'élaboration d'une véritable maladie métabolique » (Ravina) (54).

Le dosage sanguin de la sérotonine (normalement égal à 10-30 gammas pour mille) s'élève au cours du syndrome carcinoïdien à des valeurs voisines de 167 gammas pour mille. Cette hypersérotoninémie est objectivée en plus par le dosage du 5 hydroxy-indol-acétique dont le taux urinaire peut dépasser 400 mg/24 heures (normalement égale de 3 à 10 mg/24 heures).

b) Sérotonine et affections hépatiques.

Durlach, Quivy et Cachin, constatant que la présence d'enzymes hépatiques est nécessaire au métabolisme de la sérotonine ont été amenés à rechercher les variations de la sérotoninémie dans la cirrhose alcoolique. Ils concluent à une légère diminution mais ils reconnaissent qu'une carence en D.L.-tryptophane pourrait être à l'origine de ces résultats.

Le taux de la sérotonine augmente spontanément chez les sujets atteints d'hypertension portale alors que la dérivation de cette circulation amène une diminution du métabolite (Léger, Magdelaine).

Il reste à comprendre pourquoi l'hypersérotoninémie est une conséquence de cette hypertension. L'insuffisance hépatique pourrait expliquer un blocage dans la chaîne des réactions par insuffisance de la mono-amino-oxydase. Une libération de la sérotonine par lyse plaquettaire serait difficilement admissible dans une affection où le taux des plaquettes est déjà diminué. Malgré le manque d'explications valables, Magdelaine n'hésite pas à différencier hépatites et cirrhose par la mesure du taux sanguin de la sérotonine.

4) Sérotonine et système nerveux.

a) Syndromes neurologiques.

P. Delmas, Mansalet ont injecté de la sérotonine intra-veineuse dans la *maladie de Wilson*. Ils ont observé une diminution de la contracture en flexion. Fontan (17) n'a jamais remarqué de transformation de cet ordre, le seul symptôme amélioré étant l'élocution. Il note en plus une somnolence sans modifications des tracés électro-encéphalographiques.

Vaisfeld est le seul auteur ayant trouvé une diminution du 5 hydroxy-indol-acétique urinaire chez les *myasthéniques*.

Pare et collaborateurs ont constaté chez les malades atteints d'*oligophrénie phényl-pyruvique* une diminution du taux sérique de

la sérotonine. Pour eux, ceci serait spécifique puisqu'ils ne le retrouvent pas dans les autres oligophrénies.

R. Turpin, A. Jérôme et Jérôme Lefevre ont trouvé un taux de sérotonine inférieur à la normale chez des enfants *mongoliens* et émettent l'hypothèse selon laquelle il y aurait une accélération du catabolisme du tryptophane résultant d'un surdosage enzymatique.

b) *Pathologie mentale.* Beaucoup de travaux sont consacrés à la recherche d'une perturbation biologique qui serait à l'origine des états psychotiques. La répartition particulière de la sérotonine dans le système nerveux central laisse supposer qu'il existe des rapports entre l'activité cérébrale et la sérotonine. Ainsi, Hoffer pense avoir décelé chez les schizophrènes, la présence dans le plasma de dérivés anormaux des catécholamines (autre mono-amine). Mais ces perturbations ne seraient pas spécifiques de la schizophrénie. Jus et collaborateurs (37) ont dosé le 5 hydroxy-indol-acétique dans les urines de 10 sujets sains, 21 malades neurologiques, 4 malades mentaux divers et 44 schizophrènes. Le tableau suivant résume leurs résultats.

Groupe de sujets	Nombre	Valeur moyenne en gamma/litre	Valeurs extrêmes en gamma/litre
Sujets normaux. . .	10	135 gamma 0/00	51 - 187 gamma 0/00
Malades neurologiques.....	21	139 gamma 0/00	83 - 200 gamma 0/00
Affections psychiatriques diverses.....	4	50 gamma 0/00	33 - 80 gamma 0/00
Schizophrénie.	44	67 gamma 0/00	17 - 500 gamma 0/00

Ce tableau permet de constater que les chiffres donnés par les dosages — effectués selon une technique unique — sont plus bas et plus dispersés chez les malades mentaux que chez les sujets normaux.

Selon Fragoso-Hendes, l'étude comparative entre les valeurs du 5 hydroxy-indolacétique (5 H.I.A.A.) obtenues chez des individus sains et des malades mentaux (schizophrénie, psychoses maniaco-dépressives, psychoses exogènes) ne permet pas d'affirmer de corrélations car les différences ne sont pas caractéristiques.

Les travaux publiés sur les rapports entre la schizophrénie et le taux de la sérotoninémie sont contradictoires. Les concentrations sanguines ne sont pas significatives (Feldstein). Partant de l'hypothèse que la schizophrénie est due à un vice métabolique de la sérotonine, on a tenté d'accroître les signes cliniques et biologiques de la maladie en administrant aux patients du tryptophane, du 5 hydroxy-tryptophane et de la sérotonine. Il ne s'en est dégagé aucun résultat positif.

Par contre les recherches ont mis en lumière l'existence d'une augmentation de l'excrétion du 5 H.I.A.A. dans les *syndromes manico-dépressifs*. R. Tissot comparant à un groupe de témoins de 25 sujets normaux le taux d'élimination du 5 H.I.A.A. de 45 malades — dont 35 atteints de syndrome dépressif ou d'excitation maniaque — aboutit à des résultats qui montrent que ces derniers ont une élimination très exagérée de 5 H.I.A.A. Le problème est de savoir quelle est l'origine de cet excès : facteur émotionnel ou déviation métabolique ? Fontan (17) remarque que « les dosages de sérotonine sérique et de 5 H.I.A.A. urinaire ne reflètent pas nécessairement la qualité et la quantité de la sérotonine encéphalique ».

Le comportement des antagonistes de la sérotonine sur le psychisme est très différent selon la substance utilisée. C'est ainsi que l'acide lysergique (LSD 25) est un antagoniste et en même temps un hallucinogène. Pour Wolley et Schaw, il y aurait compétition entre les deux substances (LSD et sérotonine) au niveau des mêmes cellules cérébrales. Certains troubles mentaux résulteraient d'une déficience en sérotonine cérébrale. Un autre inhibiteur plus puissant, le méthysergide, n'a pas d'influence sur le psychisme.

Donc les conclusions définitives ne peuvent être encore données. R. Tissot ajoute qu'il faut « renoncer à cette idée simpliste que les deux tiers des malades psychiatriques sont atteints de la même maladie dont l'expression biologique serait une tache colorée sur un papier de chromatographie ».

5) *Système cardio-vasculaire.*

Le fait d'observer chez les malades porteurs de tumeur carcinomateuse du grêle une inflammation, puis une sclérose des valvules du cœur, en particulier des tricuspides, nous amène à prévoir l'importance de la sérotonine en *pathologie cardiaque*. Cette localisation élective des lésions sur le cœur droit permet de penser que le cœur gauche est épargné parce que le poumon inactive la sérotonine (travaux de Rembo, Gorre et Vance).

Le point faible de cette hypothèse est le fait qu'on n'a jamais pu reproduire de lésions du cœur droit par des injections « in situ » de sérotonine. Certains auteurs nient l'action directe de cette dernière et lui attribuent un rôle indirect par l'intermédiaire de brusques variations dans l'hémodynamie de la petite circulation.

Un autre problème est posé par la sérotonine, principe vaso-constricteur, pouvant entraîner des bouffées vaso-dilatatrices dans la clinique de ces tumeurs.

Waldenstrom met en cause une hyperproduction d'histamine en se basant sur le parallélisme des crises vaso-motrices et histaminiques et sur le pouvoir bénéfique que peuvent retirer des anti histaminiques les malades ayant ces crises « sérotoniques ». Lembeck pense qu'il existe en plus de la sérotonine une autre substance active qu'il n'a pas encore caractérisé.

Halpern, Kuhn et collaborateurs (30) ont invoqué l'intervention de la sérotonine dans la genèse du *syndrome de Raynaud* considéré comme une réaction vaso-constrictrice réflexe au froid. Ces auteurs se basent sur les effets périphériques de l'injection intra-artérielle de sérotonine. La vaso-constriction est suivie d'une réduction du flux sanguin et d'une lyse des plaquettes amenant une libération de sérotonine. Halpern et collaborateurs attirent l'attention sur la possibilité d'existence de récepteurs pariétaux distincts pour les différents médiateurs chimiques. Un double mécanisme permettrait d'expliquer la maladie de Raynaud : l'un déclenché par la sérotonine, l'autre par le sympathique.

Crocce admet bien que l'expérimentation d'Halpern confirme les propriétés vaso-motrices de la sérotonine. Mais il souligne la lacune de ces auteurs qui n'ont pas constaté d'augmentation du taux de l'élimination urinaire de la 5 hydroxy-indol-acétique après une crise de la maladie de Raynaud. La sensibilité exagérée à la sérotonine dont font preuve les sujets atteints de cette maladie confirme seulement une aptitude particulière à faire une vaso-constriction locale.

L'hypertension artérielle serait-elle due dans certains cas à la sérotonine ? Cela est certain pour Wooley mais c'est une hypertension transitoire jamais permanente. D'autres auteurs ont constaté des faits contradictoires : ainsi les crises vaso-motrices apparaissant au cours du carcinoïde du grêle s'accompagnent d'une hypotension importante.

Les rapports entre la sérotonine et l'embolie pulmonaire ont été étudiés par Smith. Dans le mécanisme pathogénique de l'embolie pulmonaire la lyse des plaquettes libérerait la sérotonine d'où l'explication des réactions cardiaques et tensionnelles importantes.

Dans l'infarctus du myocarde la sérotonine jouerait aussi un rôle : Angelino et ses collaborateurs ont en effet trouvé dans les urines des sujets ayant fait un infarctus un taux très élevé de 5 hydroxy-indol-acétique.

6) Migraine et céphalées vasculaires.

Les expérimentations d'Ostfeld (45) demeurent prépondérantes dans la recherche du rôle étiopathogénique de la sérotonine dans ces affections. Cet auteur a rapporté au VI^e congrès international de

médecine interne (Bâle, août 1960), les essais qu'il a effectués chez des migraineux avec la sérotonine. Si l'on provoque une dilatation de l'artère temporale superficielle en plongeant un sujet dans un bain chaud, l'injection de sérotonine à proximité du vaisseau dilaté déclenche une céphalée homo-latérale qui ne peut être provoquée ni par le bain isolé, ni par la sérotonine seule. La perfusion intra-veineuse de 0,2 à 2 mg de sérotonine a provoqué chez 13 sujets à tendance migraineuse des crises typiques en 10 ou 20 minutes.

Ainsi, la sérotonine exogène est donc capable, chez certains malades, de provoquer une crise migraineuse.

Sicuteri (58) a dosé chez 15 migraineux le taux urinaire du 5 hydroxy-indol-acétique. Les moyennes exprimées en milligrammes pour 24 heures passe de 4 mg pendant la phase intercritique à 10 mg au cours de la crise. L'accès migraineux s'accompagne donc d'une augmentation parallèle de la sérotonine endogène.

D'autres arguments étayent le rôle de la sérotonine dans la migraine.

Un grand nombre de sujets atteints de céphalées vasculaires à répétition ont vu leur état s'améliorer grâce à l'administration d'un anti-sérotonine. Friedman (20) a pratiqué au Montefiore Hospital Headache une expérimentation clinique de 16 mois portant sur 150 migraineux où plusieurs substances antisérotiniques furent essayées. Cette étude comparative lui a permis de conclure que la « capacité » des médicaments préventifs de l'apparition des crises migraineuses est directement proportionnelle à l'intensité de leur action anti-sérotonine.

Graham J.R. (27) a utilisé la méthode « doublement aveugle » pour tester un antisérotonine. Sur 113 malades migraineux, 80 % des patients ont vu leurs troubles totalement ou partiellement supprimés. La substitution d'un placebo à l'antisérotonine entraînait une réapparition des crises en 24, à 48 heures.

Au total un faisceau d'arguments cliniques indique le rôle important joué par la sérotonine dans la genèse des crises migraineuses.

Les différents rôles joués par la sérotonine en pathologie ont servi de base à la recherche de substances douées de propriétés antisérotiniques. Nous résumerons la liste des principaux corps ayant ces actions et nous nous étendrons d'une façon plus détaillée sur le méthysergide, objet principal de notre travail.

D. — LES ANTISEROTONINES ET LE METHYSERGIDE.

Dans le cadre de l'étude pharmacologique de la sérotonine, Page, Erspamer, Wooley et Shaw ont montré l'action inhibitrice de divers médicaments sur ce corps. Certains anti-histaminiques ou sympatholytiques (alcaloïdes de l'ergot de seigle, yohimbine, mepy-

ramine, diphenhydramine) furent ainsi expérimentés mais leur activité principale les empêche d'être considérés comme des antisérotonines spécifiques.

Beaucoup d'autres corps ont été étudiés en vue de tester leur activité antisérotonique. Il s'est avéré que l'effet sur la musculature lisse (iléon de cobaye ou utérus de rate le plus souvent) n'est pas lié à une structure chimique bien définie puisque des groupes de substances très différentes les unes des autres peuvent posséder une activité antisérotonique.

1) ANTIHISTAMINIQUES.

Le pouvoir anti-sérotonique de ces médicaments est très variable, nul, selon certains auteurs, dépendant de la dose, selon les autres. Ainsi un important effet inhibiteur a été obtenu avec la Thénalidine et surtout avec la Prométhazine.

2) DÉRIVÉS DE LA PHÉNOTHIAZINE.

La Chlorpromazine présente un important effet inhibiteur vis-à-vis de la sérotonine. Mais selon Paratt et West, c'est la lévomépromazine utilisée comme neuroleptique qui s'avère le plus puissant inhibiteur de la sérotonine de la série des phénothiazines.

3) DÉRIVÉS DE L'INDOL.

L'utilisation de substances de structures analogues à celle de la sérotonine a été essayée en vue de réaliser un blocage efficace. De tels dérivés indoliques sont appelés « antimétabolites de la sérotonine ». Des recherches ont été orientées sur l'acide lysergique et ses principaux dérivés avec des résultats par ailleurs variables.

L'action est très importante pour le diéthylamide de l'acide D-lysergique (L.S.M. 25) à telle enseigne que cette substance, connue pour ses effets hallucinogènes, fut utilisée comme substance standard lors de l'évaluation du pouvoir antisérotonique d'autres corps.

L'activité antisérotonique des dérivés de l'*ergot de seigle* repose elle aussi sur la présence d'une structure indolique ou tryptaminique. La dihydroergotamine possède une activité assez importante avec de faibles doses. Les autres alcaloïdes (ergotamine, ergotoxine et ses 3 alcaloïdes : ergocornine, ergokryptine, ergocristine) sont de plus faibles antagonistes de la sérotonine. Un effet inhibiteur plus net a été noté avec l'ergobasine.

4) LE MÉTHYSERGIDE (*.)

L'étude des alcaloïdes de l'*ergot de seigle* a montré que la méthylation d'un atome d'azote dans la molécule de l'acide lyser-

(*) UML 491 ou Desernil Sandoz.

gique peut faire varier les propriétés pharmacodynamiques de la substance souche dans le sens d'une inhibition ou au contraire d'une exaltation de ses caractères. Les recherches ont abouti à la découverte du méthyl-1-butanolamide de l'acide D-Lysergique ou méthysergide ayant une activité antisérotonique *in vivo* importante, la méthylation atténuant dans ce cas les propriétés de l'ergot de seigle. L'effet ocytotique de la substance méthylée serait 16 à 30 fois inférieure à celle de la substance mère. Les hautes doses de méthysergides injectées *in situ* dans l'utérus sont même capables de s'opposer à l'action ocytotique du Méthergin. Cependant, Fanchamps et collaborateurs (14) soulignent bien que l'action ocytotique, même minime, du méthysergide ne doit pas être perdue de vue lors d'une utilisation clinique au cours de la grossesse.

a) *Principales actions du méthysergide.*

1) *Action cardio-vasculaire.*

Les courbes d'enregistrement de la pression artérielle fémorale chez le chien permettent de voir que le méthysergide contrairement à l'ergotamine est dépourvu d'activité vaso-constrictive, l'action chez le chien anesthésié tendant même à amener une hypotension progressive. L'injection intra-artérielle de 1 mgr d'ergotamine au niveau de l'extrémité postérieure isolée de lapin détermine une vasoconstriction nette et prolongée, alors que 100 et 200 mgr de méthysergide n'engendrent qu'un effet à peine perceptible. Parallèlement, la circulation rénale tend à diminuer.

Chez le chat, décérébré, de très petites doses d'ergotamine déterminent une ascension tensionnelle importante contrairement au méthysergide qui, à des doses 100 fois supérieures, n'entraîne aucun effet semblable.

Le rythme cardiaque et la respiration ne sont pas modifiés de façon importante.

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle inhibent les réflexes circulatoires hypertenseurs proprioceptifs. Le méthysergide possède le même pouvoir, mais à des doses 10 fois moins élevées que ces alcaloïdes. Ainsi la compression du sinus carotidien amenant une hypertension devient inefficace après une perfusion de méthysergide.

2) *Activité antisérotonique du méthysergide :*

Elle a été étudiée grâce à une série d'expériences sur différents matériels.

a) *Utérus isolé de rate.*

Celui-ci se prête particulièrement bien au contrôle *in vitro* des propriétés antisérotoniques d'une substance. En choisissant correctement les conditions de l'épreuve, on peut même obtenir des renseignements sur la spécificité et la durée de l'effet. Le méthysergide s'est révélé nettement supérieur au diéthylamide de l'acide D-lyser-

gique (L.S.D. 25) qui était jusqu'alors l'antagoniste le plus puissant de la sérotonine. La spécificité antisérotonique du méthysergide se constate qualitativement par le fait qu'il faut une concentration 9 200 fois plus élevée de cette substance pour inhiber sur le même organe et de façon aussi intense, un effet d'intensité analogue provoqué par l'acétylcholine.

b) Utérus isolé de rate après traitement préalable in vitro.

Cet antagonisme peut être reproduit in vivo avec le même ordre de grandeur. On injecte à des rates par voie sous-cutanée soit du L.S.D., soit du méthysergide pendant un certain temps. Ces animaux sont sacrifiés après des délais variables. Les utérus sont alors extirpés et testés en vue d'observer leur réactivité à la sérotonine. Pour une dose de méthysergide égale à 80 mgr/kg, 95 % des utérus ne réagissent plus à la sérotonine. Cette action est rapide mais plus courte que celle constatée avec une dose de L.S.D. deux fois et demi supérieure.

c) Inhibition de l'œdème engendré par la sérotonine au niveau de la patte du rat.

L'injection locale de 1 mg de sérotonine au niveau de la patte d'un rat donne un œdème localisé. Cet œdème offre de très bonnes conditions de dosage quantitatif des antagonistes de la sérotonine. On choisit des lots de 10 rats auxquels on injecte sous la peau du dos des doses croissantes de substance antagoniste à étudier (L.S.D. 25 ou méthysergide par exemple). Trente minutes plus tard, on injecte dans une des pattes postérieures de ces rats 1 mgr de sérotonine et dans l'autre un volume égal de soluté isotonique de Cl Na (patte témoin). La différence enregistrée toutes les 15 minutes dans le volume des deux pattes (valeur de l'œdème) est mesurée pendant deux heures consécutives permettant de réaliser un diagramme.

L'œdème donne une dimension de l'ordre de 2 mm. 5, alors que 22,4 mgr/kg de méthysergide n'amène qu'une augmentation de 1 mm et 71 mg/kg un œdème de 0,5 mm.

La puissance des effets antisérotoniques apparaît encore mieux si l'on tient compte du fait que 15,3 mg/kg de méthysergide par voie parentérale inhibent 50 % de l'œdème plantaire provoqué par l'injection locale de 1 mg de sérotonine. Le rapport des concentrations permet de calculer, compte tenu des poids moléculaires, que 1 molécule de méthysergide est à même d'inhiber de 50 % l'effet de 40 molécules de sérotonine.

d) Inhibition de l'action de la sérotonine sur la circulation.

Une dose de 10 mgr/kg de méthysergide administrée par voie I.V. chez un chien anesthésié suffit à inhiber totalement l'augmentation de la pression artérielle déterminée par l'injection I.V. de 30 mgr/kg de sérotonine. Le blocage ganglionnaire par un ganglioplégique n'empêche pas l'inhibition de se reproduire, avec une intensité comparable à la précédente.

e) Inhibition de l'action potentialisatrice de la sérotonine sur la narcose par les barbituriques.

Des souris soumises à une injection de Thiopental à une dose insuffisante pour entraîner la narcose s'endorment si elles sont traitées 20 minutes auparavant par une dose intra-veineuse de 20 mgr/kg de sérotonine. Cet effet potentialisateur de la narcose dû à la sérotonine est annulé par une injection sous-cutanée de méthysergide administré 10 minutes avant.

f) Inhibition de la léthalité due à la sérotonine.

A. Schrebel (55) a montré que 10 mgr/kg de méthysergide injectés par voie sous-cutanée assuraient au rat une protection complète contre les effets de 100 mgr/kg de sérotonine injectée par la même voie.

Le méthysergide empêche également le développement des réactions inflammatoires et fibreuses provoquées par l'implantation sous-cutanée chez cet animal de fragments d'éponge de polyvinyl imbibées de sérotonine.

b) Toxicité :

La méthylation en position 1 du noyau indol entraîne une diminution importante de la toxicité, les doses léthales du produit chez certaines espèces animales pouvant être 10 fois supérieures à celles de la « cellule mère » (Butanolamide de l'acide D-lysergique).

L'étude de la toxicité chronique chez les rats (50 mgr/kg pendant 50 semaines) a mis en évidence un taux de mortalité qui ne dépasse pas celui du groupe témoins.

Les examens sanguins et les contrôles de la courbe pondérale effectués pendant toute la durée de l'étude chez les animaux n'ont montré aucune anomalie.

Chez l'homme, Utz et coll. (62) ont montré que l'administration prolongée de méthysergide peut provoquer une fibrose rétro-péritonéale gênant la fonction urétérale. La nécessité de contrôler le culot urinaire et de faire une urographie intra-veineuse (avec arrêt de l'administration du médicament pendant 3 mois pour plus de prudence) devient alors une nécessité pour ces auteurs.

III

PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUES

A. — PRINCIPES GÉNÉRAUX.

Le traitement de la migraine repose d'abord sur quelques principes bien établis.

— La thérapeutique antimigraineuse, spécifique de celle-ci, n'a aucune action sur toutes les autres céphalées.

— Il ne faut traiter comme migraineux que des malades qui le sont vraiment de façon à ne pas prendre pour un échec thérapeutique ce qui n'a été qu'une indication mal posée. Il faut avoir l'assurance que l'hémicranie ne relève pas d'une cause tumorale ou autre.

— La suppression de l'allergène est indispensable quand celui-ci est reconnu responsable de la migraine.

— La modification du fond biologique et psychique n'est pas toujours illusoire.

Soulignons que l'efficacité d'une drogue ne dépend pas exclusivement de son action pharmaceutique. Friedmann (23) pense qu'on ne met pas assez en valeur l'importance de la posologie, du mode d'administration, de la tolérance d'un médicament, de son action cumulative et de l'idiosyncrasie des malades. Il accorde également une grande place à la notion de relation médecin-malade. De ces rapports dépend l'attitude positive ou négative du malade à l'égard de la drogue. La signification symbolique du médicament revêt en effet aux yeux du malade un caractère important. Que le remède soit un signe de faiblesse ou qu'il possède un pouvoir tout puissant, qu'il soit punition ou « symbole d'affection », tous ces facteurs doivent être pris en considération dans le traitement de la migraine.

Il faut souligner encore un dernier point d'ordre psychologique : il s'agit de l'attitude réactionnelle du malade vis-à-vis de sa maladie. Pour Friedmann un symptôme localisé à la tête s'accompagne fréquemment d'une angoisse profonde, la céphalée étant la source de nombreuses interprétations dans l'esprit du patient.

Le support organique de la migraine étant normalement inconnu, le traitement sera dirigé contre l'élément « douleur ». Plusieurs possibilités s'offrent au thérapeute :

— élever le seuil de perception des sensations douloureuses grâce aux analgésiques,

— interrompre les voies de conduction de la douleur par anesthésie ou section chirurgicale,

— intervenir dans le mécanisme générateur de la douleur. Ce mécanisme supposé d'ordre vasculaire, fera appel aux médicaments vaso-actifs.

B. — LES MODALITES DU TRAITEMENT.

Le traitement pratique de la maladie migraineuse doit être envisagé selon une double modalité :

— le traitement de la crise,

— le traitement de fond.

1) LE TRAITEMENT DE LA CRISE.

C'est avant tout un traitement d'urgence. Dans l'ignorance où nous sommes du mécanisme exact des influx douloureux, il ne peut être qu'à visées symptomatiques.

a) *Les analgésiques.*

Les plus utilisés sont ceux qui appartiennent au groupe de l'acide acétylsalicylique, de la phénacétine et du pyramidon. Ces médicaments agissent en élevant le seuil douloureux. Ils soulagent les algies de faible intensité et ont une action extrêmement inconstante. D'autre part, ces analgésiques ont une limite d'action au-dessus de laquelle ils ne peuvent plus augmenter ce seuil.

Ils sont rapidement résorbés au niveau du tractus digestif. Les salicylates atteignent un taux sanguin maximum quelques heures après leur ingestion, l'effet thérapeutique disparaissant 3 à 4 heures plus tard.

Généralement ils sont bien supportés mais quelques effets secondaires peuvent cependant survenir : vertiges, bourdonnements d'oreille, irritation d'estomac. Malgré leur action thérapeutique souvent positive, tous les auteurs considèrent que ces analgésiques n'ont qu'un rôle restreint dans le traitement des céphalées migraineuses.

L'usage des opiacés est évidemment limité en raison de la fréquence des crises migraineuses et de l'accoutumance qui pourrait résulter de leur utilisation prolongée. Seules la codéine et la codéthyline ont été utilisées avec des résultats par ailleurs inconstants.

Dans certains cas, la crise peut être enrayée par une application du mélange de Bonain sous la queue du cornet moyen, dans la région du ganglion sphéno-palatinal, permettant l'anesthésie de celui-ci (Technique de Sluder).

Carnot a préconisé la rétropituine en injections sous-cutanées. Les résultats n'ont pas été concluants.

Buvat a obtenu de bons résultats par l'injection I.V. de 20 cc de sérum salé hypertonique à 20 %. L'action sédative apparaîtrait rapidement (1/2 à 1 heure). Ces solutions guériraient non seulement la crise, mais espaceraient les accès, allant même jusqu'à les supprimer complètement chez de rares malades.

Palmer Herold considère la migraine comme la manifestation la plus pénible d'une toxémie tissulaire générale. Il propose comme traitement des injections I.M. de Vitamine B₁ à fortes doses. Malheureusement l'auteur ne nous fait pas connaître les résultats de sa thérapeutique.

Le rôle de l'hypoglycémie au cours de la crise a permis à quelques auteurs anglo-saxons de corriger les troubles migraineux par l'ingestion d'aliments riches en hydrate de carbone. Cette hypoglycémie persisterait pendant et entre les crises. Mais cette hypothèse est combattue par Pasteur-Vallery-Radot qui a démontré que la glycémie des migraineux est normale pendant la crise.

b) *Les hypnotiques.*

Utilisés seuls, ils n'atténuent pas la céphalgie : ils sont associés généralement à des analgésiques qui les rendent efficaces. Remarquons que si les analgésiques ne potentialisent pas l'action hypnotique des barbituriques, ceux-ci, inversement renforcent l'effet des analgésiques.

Les principaux hypnotiques utilisés dérivent de l'acide barbiturique. Il faudra tenir compte alors des effets secondaires (somnolence, lassitude, éruptions cutanées) et surtout des contre-indications liées aux affections cardio-vasculaires, rénales et hépatiques.

c) *Stimulant du système nerveux central.*

La *caféine* (tri-méthyl-xanthine) est la plus couramment utilisée, mais son action thérapeutique est mal connue. Elle diminue l'apport sanguin au cerveau en agissant directement sur les vaisseaux. On suppose que la caféine produit une vaso-constriction cérébrale, expliquant ainsi son rôle bénéfique dans les céphalées d'origine vasculaire. Expérimentalement, son action sur les vaisseaux cérébraux dépend de l'état végétatif de l'animal. La vaso-dilatation créée par l'injection intra-veineuse chez le chat éveillé n'est

pas retrouvée sur l'animal narcosé (Lichler). Les résultats obtenus par Wolff ne peuvent trancher le débat puisqu'il obtient dans la moitié des cas une majoration de la céphalée et une atténuation dans l'autre moitié. L'effet diurétique peut aussi jouer un rôle, le métabolisme hydrique étant troublé au cours de l'accès migraineux (anurie avant, polyurie après). Son utilisation peut entraîner chez certains sujets des nausées, des vomissements, une obnubilation. D'autres réactions plus localisées ont été remarquées : prurit aux mains et aux pieds, myalgies aux cuisses et à la nuque.

La caféine enfin ne peut être prescrite si le sujet est atteint d'affections vasculaires, d'angine de poitrine, d'infections, d'hypertension ou de troubles de la fonction rénale ou hépatique.

d) *Les antihistaminiques.*

Certains auteurs se basant sur le rôle possible de l'histamine ont essayé d'administrer des *antihistaminiques* pour combattre la céphalée.

Les résultats ont été décevants et Friedmann ne reconnaît l'efficacité de ces drogues que dans un nombre très limité de cas. Il s'agit généralement de malades souffrant de céphalées associées à des symptômes allergiques comme par exemple la rhinite vasomotrice. L'auteur les ayant essayés à titre symptomatique ou prophylactique reconnaît que « l'action des antihistaminiques n'est pas du tout stable ».

e) *Les hormones.*

L'association de la migraine avec les variations de la vie génitale de la femme a permis à quelques auteurs d'envisager une thérapeutique hormonale. Mais qu'elle soit à base d'*hormone mâle* ou *femelle*, le résultat n'a pas été probant. Même en envisageant la migraine comme une réaction à un stress quelconque, *l'A.C.T.H.* ou *les corticoïdes* ne font pas la preuve de leur capacité thérapeutique.

En supposant la douleur migraineuse d'origine vaso-motrice les drogues à action vasculaire devraient avoir une action bénéfique. Deux types de médicaments seront utilisés avec des indications chronologiquement différentes :

- les vaso-dilatateurs,
- les vaso-constricteurs.

f) *Les vaso dilatateurs.*

Ils doivent être utilisés au cours de la phase prodromique.

Pasteur-Vallery-Radot (50) utilise le *chlorhydrate d'acétylcholine* en injections sous-cutanées qui doivent être faites très précocement avant la phase céphalalgique.

L'acide nicotinique a été employé par Marcussen et Wolff, Grenfeld, Athinson, Cachin et J.-L. Beaumont. Les doses sont

variables, tantôt importantes (200 mgr), tantôt plus modestes. Les résultats sont spectaculaires ou nuls selon les auteurs.

En dehors de son action thérapeutique les effets secondaires de la nicotine ne sont pas négligeables : réactions vaso-motrices de la face accompagnées de malaises généraux avec parfois vomissements.

L'inhalation de *nitrite d'amyle* a les mêmes indications.

Les vaso-dilatateurs ont à leur actif plus d'échecs que de succès. Les résultats de Friedmann et Pasteur-Vallery-Radot ne sont positifs que dans 13 % des cas.

g) *Les vaso-constricteurs.*

Utilisés au cours de la deuxième phase, leur but sera d'atténuer ou de faire cesser la vaso-dilatation.

L'ergot de seigle et ses dérivés.

L'ergotamine, alcaloïde de l'ergot de seigle, possède des propriétés vaso-constrictives. Elle inverse l'effet adrénalinique au niveau des vaisseaux.

L'hydrogénation des alcaloïdes naturels (ergotinine, ergotoxine, ergobasine, ergotamine) augmentent leur action sympatholytique. Mais l'action antimigraineuse est diminuée (Friedmann).

Wolff et coll. admettent que l'ergotamine agit en produisant une vaso-constriction par action directe sur les muscles lisses des vaisseaux. L'un des dérivés le plus utilisé est actuellement le tartrate d'ergotamine. Il doit être manié avec prudence, la susceptibilité du malade étant déterminée par de faibles doses (1/2 mgr). Il est utilisé soit par voie buccale, avec des résultats variables (45 % d'améliorations pour Pluvinage, inefficacité totale pour Goldkul), soit par voie parentérale. Cette dernière forme d'administration est préférée par la plupart des auteurs en raison de sa rapidité d'action. Le plus souvent la crise migraineuse cède en une demi-heure, la céphalée et ses phénomènes parasites disparaissent simultanément. Malheureusement, les effets secondaires du tartrate d'ergotamine sont accusés par un nombre assez important de patients (15 % chez Pluvinage). A l'accentuation des nausées il convient d'ajouter des crampes musculaires douloureuses et quelquefois des crises d'angine de poitrine.

Les contre-indications les plus importantes concernent les affections cardio-vasculaires (hypertension, artérites, coronarite) et l'état gravidique, l'action utérotonique du tartrate d'ergotamine ne permettant pas son utilisation chez les femmes enceintes.

Les accidents gangréneux de l'ergotamine sont rares. Les 19 cas analysés par Peters et Horton dans leur travail (51) ne montrent pas de « gangrène franche » dans les 13 cas où des réactions toxiques furent notées. Les auteurs expliquent cela par la possibilité d'une désintoxication hépatique rapide prévenant l'accu-

mulation du médicament. Malgré ces cas exceptionnels la tolérance est excellente (Travaux de Von Stork, de Peters et Horton, de Pluvinage). Cette tolérance permet l'emploi de doses parfois énormes pouvant conduire à une accoutumance avec les caractères de la toxicomanie (augmentation des doses, diminution de l'effet actif, état de besoin).

Association ergotamine-caféine.

Cette combinaison potentialise l'action de l'ergotamine et augmente son efficacité.

Les études de Friedmann (21), de Horton et Reynolds (35) ont permis de relever un pourcentage de succès supérieur avec cette association qu'avec l'emploi d'ergotamine seule.

Le meilleur résultat est obtenu par la prise du médicament dès le début de la céphalalgie.

Moyennant une surveillance permettant d'éliminer les contre-indications inhérentes aux deux produits, les résultats favorables atteindraient 83 % avec 66 % de crises entièrement coupées en 15 ou 80 minutes.

Deux préparations sont actuellement utilisées :

— les comprimés associant 1 mgr de tartrate d'ergotamine et 100 mg de caféine,

— les suppositoires dosés à 2 mgr de tartrate d'ergotamine et 100 mg de caféine.

La posologie est fonction de l'intensité et la durée de la crise. La dose moyenne efficace semble être de 4 dragées et de 2 suppositoires par jour.

Les effets secondaires de la caféine peuvent être gênants : tachycardie, excitation, insomnie. L'observation rapportée par Fuchs et Blumenthal (24) doit inciter à la prudence : la prise de 2 dragées d'ergotamine-caféine chez une malade amena 40 minutes après, des vomissements, des précordialgies, des palpitations, des crampes ; tous ces symptômes disparurent en 36 heures.

L'administration sous-cutanée d'atropine ou de belladone apaise habituellement les nausées, les vomissements et les spasmes intestinaux.

2) LE TRAITEMENT DE FOND.

Le but recherché dans ce cas sera d'éviter la répétition des crises.

La prévention de celles-ci repose sur un certain nombre de facteurs variables avec la conception pathogénique des différents auteurs.

Chaque « forme étiologique » de migraine doit avoir son propre traitement. Mais dans de nombreux cas on ne peut évoquer une origine endocrinienne, digestive, biliaire ou encore nerveuse. Ces

migraines de causes indéterminées bénéficieront d'un traitement symptomatique basé très souvent sur l'empirisme.

La recommandation de prescriptions hygiéno-diététique, les fatigues, le surmenage physique et intellectuel, les émotions à éviter, le respect d'une vie calme et une durée de sommeil fixe serviront à établir un plan directeur. Celui-ci sera complété par l'utilisation de certains médicaments.

Les *dérivés de l'ergot de seigle* ont été essayés. Les travaux ont surtout porté sur les produits hydrogénés des alcaloïdes naturels.

La dihydroergotamine a bénéficié d'une très vaste expérimentation. Plusieurs points concernant la D.H.E. semblent intéressants à souligner.

Ainsi la toxicité de la D.H.E. 45 est beaucoup moins importante que celle de l'alcaloïde naturel. Fait important, les écarts de toxicité entre ces deux alcaloïdes (naturels et dihydrogénés) sont d'autant plus grands que l'animal d'expérience possède un système nerveux central mieux différencié. Donc la thérapeutique de fond essayée chez l'homme avec la D.H.E. présentera des risques assez minimes.

Le rôle de la D.H.E. sur la circulation sanguine est complexe. Il y aurait probablement une double action centrale et périphérique. Chez l'homme, Pierre B. Schneider (56) après injection de D.H.E. ne « trouve jamais d'action hyper ou hypotensive nette ». Cependant, il note une baisse de tension fugace obtenue chez un hypertendu. Il conclut « ...qu'il pourrait s'agir d'une légère action adrénalino-inhibitrice ou plus probablement encore d'un effet hypotenseur central direct semblable à celui qu'on observe chez l'animal ».

Le caractère utérotonique important de l'ergotamine pourrait à lui seul être une contre-indication à son utilisation prolongée. Or, l'hydrogénation de ce corps n'abolit pas seulement son effet utérotonique, mais il inverse cette action. Loin de provoquer une contraction utérine, la D.H.E. est capable d'abolir l'action utérotonique de l'ergobasine ou de l'ergotamine.

Tenant compte de ces propriétés, la dihydroergotamine a été préconisée dans le traitement de fond de la migraine. Des résultats très appréciables ont été obtenus. Les doses faibles mais continues de D.H.E. permettent de passer outre les intolérances (réactions digestives, nausées, malaise abdominal, vertiges, crampes musculaires), et de ne pas redouter d'éventuelles atteintes vasculaires.

Le plus souvent, la céphalée obéit très bien au traitement, mais des crises nauséuses plus ou moins marquées peuvent encore apparaître ; surtout, il peut persister certains jours de l'aboulie intellectuelle, un esprit « pâteux », une hypersensibilité morose.

D'une façon générale, on peut chiffrer le succès de la D.H.E. aux environs de 80 % avec, pour la moitié de ceux-ci, une cessation complète des crises ou l'apparition de quelques « crissettes » compa-

tibles avec une vie normale. Cependant, les patients peuvent subir quelquefois des crises assez fréquentes (une par mois parfois), l'éventualité de ces rechutes étant envisagée par le sujet avec quelque appréhension.

Mais 20 % des cas restent tributaires de thérapeutiques différentes. En tenant compte de la responsabilité que l'on fait actuellement jouer à la sérotonine dans la physiopathologie de la migraine, il semble bien que ces cas soient le terrain d'action électif des anti-sérotonines, et c'est à partir de cette hypothèse que nous avons envisagé le rôle thérapeutique du méthysergide. La synthèse de nos observations et le résultat du traitement de nos malades par ce produit fait l'objet du chapitre suivant.

IV

OBSERVATIONS PERSONNELLES

SYNTHESE CLINIQUE ET TRAITEMENT DE FOND DE LA MIGRAINE PAR LE METHYSERGIDE

NOTRE étude a porté sur un ensemble de 30 malades. Venus en consultations pour « céphalées », le diagnostic de migraine fut posé grâce à un interrogatoire et un examen clinique permettant d'éliminer toute cause organique.

Nous avons appliqué à ces malades un traitement ambulatoire. Ceci explique le nombre limité de cas. Nous n'avons tenu compte en effet que des sujets ayant permis une observation assez prolongée (de 4 mois à 3 ans) éliminant ainsi les migraineux passagers ou ceux qui ont suivi leur traitement avec plus de désinvolture que de sérieux, car il est assez difficile de faire admettre à un patient la nécessité d'une cure prolongée et continue quand il ne ressent plus aucune douleur.

Les observations de nos malades présentent entre elles beaucoup de points communs. Leur analyse détaillée serait fastidieuse et sans intérêt réel. Nous avons préféré recueillir suivant une sorte de « questionnaire » les éléments essentiels de ces 30 observations, évoquant globalement les caractéristiques de chaque cas. Ceci nous permettra en outre d'établir une synthèse tout en fournissant des éléments statistiques nécessaires. Nous signalerons, chaque fois que cela paraîtra utile, les constatations et les opinions d'autres auteurs.

Les principaux points retenus pour cette étude ont été les suivants :

En ce qui concerne la clinique :

- 1) sexe,
- 2) âge,
- 3) antécédents migraineux familiaux,
- 4) durée d'évolution avant traitement,
- 5) fréquence des crises,
- 6) circonstances déclenchantes,
- 7) phénomènes prémonitoires,
- 8) siège de la douleur,
- 9) caractère de la douleur,
- 10) symptômes associés,
- 11) durée de la crise spontanément,
» sous traitement antalgique,
- 12) examens complémentaires,
- 13) manifestations pathologiques associées à la migraine,

En ce qui concerne le traitement par le méthysergide :

- 14) mode d'emploi (dose d'attaque),
» (dose efficace),
- 15) traitements associés,
- 16) durée du traitement,
- 17) effets secondaires ; intolérance,
- 18) résultats.

Cette étude comporte deux groupes de renseignements concernant :

- les malades d'une part,
- la thérapeutique appliquée à ceux-ci d'autre part.

A. — SYNTHESE CLINIQUE DES OBSERVATIONS.

1) SEXE.

Nous retrouvons dans le sexe des malades la nette prédominance féminine constatée par la plupart des auteurs. 27 de nos 30 malades sont des femmes, soit 90 %. Sans avoir un pourcentage aussi élevé, rappelons que Pluvinage trouve 70 % de cas de migraines dans son étude, alors que Segur fait état de 74 %. Seule, M.-R. Mugnier, trouve un chiffre aussi important que nous.

2) L'AGE.

L'âge des consultants est compris entre 14 et 65 ans. L'âge moyen se situe donc autour de 40 ans. Ceci permet de penser que les migraines surviennent chez des sujets d'âge relativement jeune. Ces résultats peuvent se superposer à ceux des auteurs précédents.

3) ANTÉCÉDENTS MIGRAINEUX FAMILIAUX.

L'étude complète de la généalogie migraineuse de nos malades ayant des antécédents héréditaires connus et prouvés. 8 malades seulement nient avoir connu un parent migraineux. Les 13 malades restants ignorent tout de leurs ascendants migraineux. Certains nous ont signalé « quelques céphalées » chez leurs parents mais devant l'impossibilité d'obtenir des résultats précis, nous avons préféré les classer dans le groupe des inconnus.

L'analyse des 9 observations positives montre une majorité d'antécédents maternels importante : 8 cas. Dans 1 cas le père a été désigné. Des parents plus éloignés ont rarement été signalés : grand-mère ou tante se retrouve chacune dans une observation. Nous nous garderons bien de conclure sur ce sujet de notre étude. En effet, le pourcentage des inconnus est trop élevé pour mettre nos résultats en parallèle avec ceux des travaux traitant de cette question. Signalons cependant que Friedmann et Graham trouvent un pourcentage héréditaire variant entre 65 et 80 %.

En 1954, Goodell et Wolff sur un total de 119 malades obtinrent un pourcentage de 85 % avec la répartition suivante pour les générations :

— Génération des parents (père, mère, oncles, tantes) ..	43
— Génération des grands-parents	40
— Génération du malade (frères, sœurs)	24
— Génération des arrière-grands-parents	9
— Cinquième génération	3
Total	119

Segur dans sa thèse trouve un pourcentage plus faible que les auteurs précédents : 29 % des malades font état d'une atteinte migraineuse paternelle ou maternelle. Elle fait remarquer que les chiffres « ...environ trois fois plus élevés que le nôtre... correspondent au dénombrement des parents plus éloignés ».

4) LA DURÉE D'ÉVOLUTION.

Avant le traitement elle est très variable. Certaines migraines durent depuis la prime jeunesse — un de nos malades dépasse 48 années d'évolution — d'autres sont apparus plus précocement. D'une façon générale l'évolution atteint une moyenne de 20 années. Cette longue période permet de confirmer la précocité d'apparition des crises migraineuses. La notion de sexe intervenant, nous pouvons penser que le plus souvent les premières manifestations migraineuses apparaissent au moment de la puberté, au cours de l'installation du cycle dont chaque période sera l'un des facteurs déclenchants les plus fidèles.

5) LA FRÉQUENCE DES CRISES.

Elle présente des variations assez particulières suivant les sujets. Dans notre étude la fréquence la plus grande est hebdomadaire (11 malades).

Ces crises varient dans un rapport de 1 à 3 par semaine.

9 malades n'ont que des crises mensuelles avec un rapport identique à celui des crises hebdomadaires.

7 personnes ont déclaré avoir des crises journalières. Une malade signale la fréquence assez exceptionnelle de 3 crises par jour. Nous rapprocherons cette observation de celle d'un autre sujet ayant des migraines d'une façon presque continuelle. Nous n'avons cité ces deux observations que pour mieux souligner leur rareté, ce qui nous permet de les opposer par ailleurs à un sujet n'ayant que des crises très éloignées (2 par an en moyenne).

Un de nos malades n'a pas su nous préciser un cycle de fréquence, sinon régulier, du moins constant dans le temps. Il s'agissait d'une migraine ophtalmique cliniquement typique et survenant au hasard, sans causes déclenchantes précises permettant de tenir une « comptabilité » régulière des crises.

6) LES CIRCONSTANCES DÉCLENCHANTES.

Elles appellent plusieurs commentaires. La confrontation de nos observations avec les travaux d'autres auteurs nous montre l'importance du nombre des migraines survenant en dehors de toutes causes déclenchantes (13 cas). La plupart du temps, il s'agissait de malades dont la migraine évoluait depuis de longues années (en moyenne plus de 10 ans) et nous préférons croire à un oubli de l'accident initial déclenchant plutôt qu'à l'inexistence de celui-ci. Il est possible ensuite que les malades, soit par négligence, soit par manque d'esprit d'observation, n'aient pas su rattacher leurs migraines à telles ou telles circonstances qui les précèdent.

Il est facile pour les femmes de suivre l'évolution de leurs crises en fonction de leur cycle. Nos patientes n'ont pas manqué d'établir ce rapport. Ainsi la survenue des règles reste la principale cause déclenchant les crises migraineuses (8 parmi nos sujets).

Un autre facteur est retrouvé avec une égale fréquence chez les hommes et les femmes. Il s'agit de problèmes familiaux, professionnels ou autres auxquels sont liées le plus souvent des contrariétés, des tensions psychiques. Le désir pour ces malades de vouloir surmonter ces ennuis provoque parfois un surmenage et par la suite une asthénie assez prononcée libérant de nouveaux paroxysmes migraineux. Un véritable cercle vicieux se crée et amène le malade à limiter ses occupations. 6 de nos malades étaient dans ce cas.

Viennent ensuite d'autres facteurs moins courants. Le bruit déclenche l'accès migraineux dans un de nos cas. Pour beaucoup

d'autres, il n'est qu'un facteur qui se surajoute pour augmenter le paroxysme douloureux.

La télévision nous a été signalée une fois. Il est par ailleurs étrange de constater que le cinéma ne provoque aucune crise réactionnelle chez le même sujet.

Un autre facteur que nous n'avons guère retrouvé est celui du climat. Une malade nous a révélé qu'en dehors de ses crises habituelles, elle avait observé une recrudescence au cours des printemps et des automnes. Aucun auteur à notre connaissance n'a établi de rapports entre les variations climatologiques et la survenue des migraines. Il est loisible de penser ici à la notion très particulière de « terrain migraineux », encore que ces crises peuvent être en rapport avec un dérèglement général des différents métabolismes survenant au moment de ces deux saisons.

Le facteur digestif ne peut être tenu pour négligeable. La coexistence de migraine et de lithiase biliaire a parfois été mis en doute. Considérant la question dans une perspective plus générale, G. Dorf (11) se demande si l'on peut vraiment parler de migraine digestive. Il se base pour répondre sur des critères définis par Hobert et Brechot :

- existence d'antécédents précis (ictère, colite, appendicectomie),
- existence d'une « épine digestive » déclenchant la crise migraineuse,
- caractères spéciaux des vomissements terminant la crise (très nombreux, avec rejet important de bile).

Mais les critiques n'ont pas manqué d'arguments pour faire remarquer que :

- les antécédents digestifs précis sont rarement retrouvés dans l'anamnèse des malades,
- le facteur déclenchant reste variable : écart de régime au choc émotionnel,
- les vomissements peuvent ne pas exister.

D'autre part si un aliment est reconnu comme responsable de la crise, il faut faire le partage entre la migraine anaphylactique et la migraine par troubles digestifs ou hépatiques.

La meilleure façon pour l'auteur précédent de déterminer l'origine digestive de la migraine serait donnée par le traitement spécifique des troubles de la sphère digestive. « Si le traitement de la constipation, des troubles dyspeptiques, de la lithiase ou de la dyskinésie biliaire diminue ou supprime les migraines, on peut à coup sûr affirmer l'origine digestive ».

Une de nos malades a fait état de nombreuses « crises de foie » déclenchées par les graisses et autres aliments « allergisants ». Chaque crise déclenchait une forte migraine. Le traitement symp-

tomatique des crises biliaires n'a amené aucune rémission de ses céphalalgies. Il semble donc que nous ne pouvons parler ici à la lumière des travaux de Dorf de migraine digestive. Son classement dans le cadre des migraines anaphylactiques nous semble plus approprié.

Enfin un dernier cas peut être rapproché des crises déclenchées par les règles. Il s'agit d'une femme hystérectomisée et subissant un traitement hormonal substitutif. Chaque série de piqûres était suivie de crises migraineuses.

7) PHÉNOMÈNES PRÉMONITOIRES.

Toutes ces circonstances déclenchantes sont souvent le point de départ de phénomènes prémonitoires. Nous les avons classé en :

- phénomènes visuels,
- phénomènes sensitifs,
- troubles du langage,
- phénomènes divers.

Dans 18 cas, la crise de migraine est apparue brutalement, *sans prodromes*. Ainsi dans une proportion de 60 % les malades ne peuvent prévoir leurs crises, ce qui est fâcheux puisque les résultats du traitement sont presque toujours favorables à ce stade.

Les troubles visuels ont été relevés dans 7 cas, soit 23 %.

Des scotomes négatifs se manifestent dans 3 cas. Deux sont suivis d'hémianopsies bitemporales. Un malade ne fait état que d'un scotome scintillant avec toutes ses caractéristiques. Peut-être pourrions-nous faire rentrer dans cette limite les différentes descriptions subjectives, formées d'éclairs et de scintillements, décrites dans 4 autres cas. Un malade signale une sensation de vision floue, indistincte, brouillée mais sans apparition de scotome. Cette perception fugace cesse avec la crise douloureuse.

La fréquence de ces troubles visuels se situe entre 10 et 50 % selon les auteurs.

Les troubles sensitifs sont retrouvés avec une fréquence de 16 % (5 cas). Souvent il s'agit de paresthésies uni-ou bi-latérales surtout d'origine crânio-faciale. Un de nos malades prévoit sa crise par l'apparition d'une gêne douloureuse occipitale survenant la veille.

Troubles du langage. Le seul exemple que nous ayons observé consistait en une dysarthrie par ailleurs très fugace. Il nous a paru intéressant de signaler ce cas : d'une part il est relativement fréquent (25 % dans la thèse de Segur) et d'autre part la nature des troubles du langage varie avec le type de migraine et la localisation des vaisseaux corticaux intéressés (Hecaen, Segur).

Phénomènes divers. — Ils comprennent dans notre étude :

— des troubles digestifs à type de malaises mal définis, de bâillements et aussi de troubles de transit (diarrhée).

— des troubles sensoriels autres que les troubles visuels. Dans nos observations, nous avons noté surtout un point de départ labyrinthique, donnant à nos malades l'impression de vertiges sans surdité associée.

— des troubles d'allure psychique : somnolence avec un léger état anxieux. Nous ne l'avons retrouvé que dans un cas seulement.

8) SIÈGE DE LA DOULEUR.

Classiquement la douleur est à type d'hémicranie. Nous retrouvons cette localisation unilatérale chez 13 malades. Cette hémicranie est soit droite, soit gauche. Le côté atteint reste en principe toujours le même au cours des crises, sauf chez une malade où la douleur change de côté avec celles-ci. La répartition entre le côté droit et le côté gauche montre une légère dominante pour l'hémisphère gauche. Ce résultat concorde avec les données de Pluvinaud et de Segur.

Cependant le siège de la douleur peut être atypique. L'algie peut dominer dans la région frontale, notamment au niveau des régions orbitaires et sus-orbitaires. Nous retrouvons cette localisation chez 10 de nos malades dont 2 se plaignent de douleur rétro-orbitaire. A ce niveau l'algie est décrite avec assez de précision pour la faire comparer à une striction (« sensation de cercle qui serre progressivement le crâne ») ; à un écrasement ou même à un « éclatement du crâne ».

Les autres localisations se répartissent de façon inégale : région occipitale, 3 malades ; région temporale, 1. La douleur diffuse, « en casque », est retrouvée chez 3 malades.

9) LE CARACTÈRE DE LA DOULEUR.

Il demeure soumis à l'appréciation subjective de chaque malade. Toute douleur est en effet difficile à définir avec précision. Il faut tenir compte en plus de la mentalité du malade et de son attitude vis-à-vis de la maladie.

Nous avons essayé de faire définir par nos patients leur type de douleur avec le plus d'exactitude possible. La plupart du temps ils la décrivent comme très violente, intense. Plusieurs sujets lui ont trouvé un caractère intolérable. D'autres ne souffrent que d'un état de tension, de lourdeur ou encore de pesanteur. Certains malades se trouvent « assommés ». Nous retrouvons chez d'autres le caractère constrictif donnant l'impression d'un étai qui serre le crâne.

Le caractère pulsatile ou non de la douleur nous a paru présenter un intérêt plus grand. Or, sur nos 30 cas, 15 n'avaient pas le caractère « battant » couramment admis comme critère essentiel de la douleur migraineuse. 10 cas permettaient de retrouver ce caractère dans son intégrité avec ses variations rythmiques systoliques ressenties par le malade. Dans cette série, nous avons noté l'aug-

mentation du caractère pulsatile lorsque le malade se penche en avant, l'exagération pouvant apparaître aussi aux bruits et à la chaleur. Le simple fait d'être allongé au calme et à l'obscurité soulageait la majorité de nos 10 malades.

7 malades ne peuvent donner à leur douleur une définition précise. Ils la décrivent tantôt battante, tantôt térébrante, tantôt vague, « imprécise à localiser et indéfinie à analyser ».

Chez aucun de nos malades nous avons remarqué de turgescence importante des artères superficielles.

10) LES SYMPTOMES ASSOCIÉS.

Ceux-ci sont très fréquents au cours des crises migraineuses. 80 % de nos malades en font état, souvent d'une façon spontanée. Il s'agit d'un cortège de symptômes qui entoure la migraine d'une atmosphère pénible et forme avec la douleur migraineuse tout un ensemble difficile à dissocier.

Les plus fréquents sont les *troubles digestifs*. Ceux-ci apparaissent sous forme de nausées à l'état pur ou de nausées auxquelles succèdent des vomissements.

Des *troubles vaso-moteurs* accompagnent la plupart des fois ces incidents digestifs. Il s'agit de :

— pâleur dans	2 cas
— rougeur, sensation de chaleur dans	2 cas
— œdème palpébral dans	3 cas

L'hyperhémie congestive de la face constatée dans 2 cas est en désaccord avec les conclusions de nombreux auteurs. Néanmoins, tous les autres caractères permettent de confirmer le diagnostic de migraine chez ces 2 malades.

Les *troubles sensoriels* se voient dans 11 de nos cas et sont répartis ainsi :

— photophobie	9 cas
— vertiges	2 cas

Dans 4 cas, les troubles ophtalmologiques permettent de classer ces migraines dans le cadre des migraines accompagnées (où l'on peut retrouver un scotome scintillant, des hallucinations élémentaires, une hémianopsie, une ophtalmoplégie).

Le *malaise général* est moins fréquent que ne le laisseraient supposer les chiffres de certains auteurs. 3 malades seulement se plaignent d'asthénie physique se combinant à une asthénie psychique importante. Dans 1 cas l'apparition de lipothymies confinait la malade dans une inaction souvent totale. Dans ces limites nous englobons certaines somnolences (3 cas) et à l'inverse des irritabilités dues à des insomnies prolongées.

11) LA DURÉE DE LA CRISE CÉPHALALGIQUE.

Elle varie dans des limites importantes. La majorité de nos malades voient leurs crises évoluer de façon *spontanée* en un jour, Les crises ne durant que quelques heures sont rares étant donné leurs récurrences fréquentes au cours de la journée. Nous pensons plus volontiers qu'il s'agit de crises paroxystiques évoluant sur un fond douloureux continu. 10 malades souffrent pendant une journée entière (soit 33 %), 12 malades souffrent pendant plusieurs heures (soit 40 %) et 8 malades (soit 26 %) se plaignent d'être migraineux pendant 2, voire 3 jours successifs.

Le traitement — notamment les antalgiques banaux — ne bouleverse pas de façon sensible la durée de l'évolution chez nos malades. Nous y associerons des médicaments plus spécifiques de la douleur migraineuse que certains malades prenaient au début de nos observations. 15 cas soit 50 % ne sont absolument pas soulagés par des analgésiques courants. 3 cas reconnaissent à l'aspirine (ou à ses dérivés) un pouvoir antalgique momentané alors que 5 autres ne lui accordent qu'un espoir de soulagement très relatif. Par contre, 2 sujets ne ressentent plus de douleurs après l'absorption de dragées de gynergène caféiné alors que 3 malades suppriment leurs crises en ingérant des dragées d'optalidon. Enfin 1 de nos malades a poursuivi un traitement à base de dihydroergotamine pendant 4 ans sans résultats appréciables quant à l'intensité de ses crises.

La douleur est parfois suffisamment forte pour ne pas être calmée par des antalgiques puissants. Nous avons ainsi trouvé chez un de nos malades une résistance de la douleur à la morphine. Les infiltrations novocaïniques cervicales chez ce même malade n'ame-
naient aucune sédation de l'algie.

12) LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

14 de nos malades n'ont pas eu d'examens paracliniques. Il s'agit de malades se soignant de façon ambulatoire et ayant refusé des investigations plus poussées ou n'ayant pas admis l'hospitalisation que ces examens eussent pu entraîner. L'examen clinique complet n'ayant pas décelé de localisations organiques nous n'avons pas poussé nos recherches d'une façon plus complète.

Un électro-encéphalogramme a été pratiqué chez 8 malades. Aucun ne présentait d'épilepsie cliniquement reconnue. Les tracés ont été enregistrés en période intercritique.

Sans qu'ils puissent être considérés comme anormaux, ces tracés présentent cependant quelques pointes bitemporales dans 3 cas et des oscillations lentes en temporale gauche dans un cas. Les autres enregistrements demeurèrent muets. Ces anomalies constituent un pourcentage faible (10 %) qui entre bien dans les limites retrouvées par le travail de Pluvinage (20 %).

Les examens ophtalmologiques ont été faits chez 6 malades. Portant sur l'acuité visuelle, le champ visuel et le fond d'œil, ils n'ont pas mis d'altérations en évidence dans 5 cas.

Nous avons trouvé seulement 1 cas de myopie dont la correction n'a amené aucune amélioration sur le plan migraineux.

6 malades ont eu des *radiographies des sinus*. Toutes se sont révélées être normales.

2 *ventriculographies*, 1 *encéphalographie* et 1 *artériographie* n'ont montré aucune altération morphologique.

Le dosage de la sérotonine sanguine a été demandée chez un malade souffrant d'un état migraineux subintrant à la suite de tous les autres examens paracliniques demeurés par ailleurs normaux. La sérotoninémie n'était pas augmentée.

Il ne semble pas que dans la majorité des cas, l'apport des examens paracliniques soit très efficace pour étayer le diagnostic. Le dosage de la sérotonine présente sûrement un intérêt. Notre expérience est vraiment trop faible pour pouvoir conclure.

13) LES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES ASSOCIÉES A LA MIGRAINE.

Elles peuvent nous renseigner sur les rapports pouvant exister entre certaines affections et le terrain migraineux. Plus de la moitié de nos malades n'ont aucun trouble morbide associé. 9 malades révèlent un état neurotonique important. Ce sont surtout des sujets émotifs, instables et légèrement anxieux. Cette hyperexcitabilité du système nerveux se comporterait comme un « catalyseur » vis-à-vis de certaines perturbations vaso-motrices qui demeurent fugaces et légères chez un sujet normal. Il ne s'agit pas en réalité d'un état pathologique, mais plutôt d'un déséquilibre intéressant la sphère végétative, raison pour laquelle nous classons ces malades dans le groupe des dystonies neuro-végétatives.

Faut-il voir, dans le fait que ces 9 malades soient uniquement des femmes, une fragilité plus grande du système nerveux féminin ? Ou bien faut-il penser avec Labarraque que « ...la prédominance du système nerveux chez elles, leur genre de vie qui les expose à une foule de contrariétés et de chagrins qu'elles sont obligées de dévorer en secret » favorise chez elles l'éclosion des migraines ?

Chez un homme nous avons retrouvé un ulcère duodénal. Il nous a paru intéressant de signaler cette coïncidence ulcus-migraine car la notion de trouble digestif dans la période pré-migraineuse a été rapportée par Sarda, Labarraque, Lasègue et Bouchard. Lasègue insista surtout sur le caractère fonctionnel de certains troubles : « Il existe à côté ou plutôt au-dessous de la grande pathologie de l'estomac (cancer, ulcère, dilatation) une petite pathologie expulsée des traités classiques mais qui occupe une place importante en pratique médicale. C'est à ces troubles multiples, mal classés, bien observés par quelques-uns, médiocrement décrits par tous, qu'il faut s'adres-

ser si l'on veut avoir une notion exacte de la solidarité du mal d'estomac et du mal de tête migraineux ».

Un de nos malades présente des troubles colitiques. Les autres sujets se sont révélés être normaux au point de vue intestinal. La majorité des auteurs soulignent pourtant l'extrême fréquence de l'existence d'un élément colitique chez les migraineux allant jusqu'à voir dans certaines algies abdominales accompagnées de troubles du transit des « équivalents abdominaux » de la migraine.

B. — SYNTHÈSE THÉRAPEUTIQUE DES OBSERVATIONS.

Ayant ainsi analysé les « caractéristiques » de nos malades nous leur avons appliqué une thérapeutique de fond de la maladie migraineuse. Ce n'est pas la suppression de la douleur de la crise migraineuse que l'on recherchera à obtenir, mais l'imprégnation lente et progressive de l'organisme réalisant une attitude plus prophylactique que curative vis-à-vis des crises et c'est dans ce but que nous avons utilisé le méthysergide.

14) LE MÉTHYSERGIDE : MODE D'EMPLOI (*dose d'attaque, dose efficace*).

Le méthysergide est une substance semi-synthétique obtenue à partir d'un alcaloïde naturel de l'ergot de seigle.

Cliniquement proche d'autres produits de ce groupe, il en diffère par la disparition des propriétés habituelles de ces alcaloïdes (actions vaso-constrictrice, sympatholytique, hypotensive et utérotonique). Dans le même cadre, l'activité hallucinatoire du L.S.D. 25 n'est pas retrouvée. Cependant, il ne faut pas négliger l'existence d'une légère action adrénolytique et de faibles propriétés utérotoniques.

Généralement le *méthysergide doit être prescrit d'une façon continue*. La recherche de la plus petite dose efficace sera obtenue progressivement en commençant le premier jour par une seule dragée afin d'éviter l'inconvénient du « petit syndrome d'adaptation ».

La prescription continue ou parfois discontinue devra durer aussi longtemps que la maladie migraineuse subsistera.

L'action du méthysergide serait efficace selon Graham J.R. au bout de 24 ou 48 heures.

Les indications du méthysergide s'étendent, en dehors de la migraine, à toutes les céphalées d'origine vasculaire.

Nous avons adopté pour nos malades une posologie d'attaque très progressive : 1 dragée par jour pendant 3 jours, puis 2 dragées pendant le même laps de temps et enfin 3 dragées, ceci afin d'éviter au maximum les effets secondaires.

La durée de ce traitement a été généralement de 1 mois au bout duquel nous avons commencé à diminuer progressivement les doses pour essayer de trouver l'équilibre entre la dose minimum et la diminution ou l'arrêt des céphalées. Cette recherche s'est établie sur un temps assez long puisque, à chaque diminution, devait correspondre l'attente d'un résultat favorable ou nul. Ainsi la dose efficace est très variable selon les malades : parmi les nôtres, 8 ont dû maintenir la dose initiale de 3 dragées, 9 n'ont pu descendre au-dessous de 2 dragées par jour ; la posologie de 1 dragée 1/2 est restée efficace pour 6 malades alors que 1 dragée suffit à 5 autres. 1 patient se contente de 1/2 dragée par jour. Par contre un autre malade a dû augmenter sa posologie jusqu'à 5 dragées par jour.

Nous voyons donc que la majorité des malades ont un traitement d'entretien fixé à 2 dragées. Les limites sont très larges et la dose n'est pas toujours constante pour un même malade.

Chez quelques individus la dose initiale d'attaque a dû être dépassée. Ainsi dans 1 cas la diminution de 3 à 2 dragées provoqua de nouvelles céphalées. La remise à 3 dragées ne donna pas d'amélioration. La prise d'une quatrième dragée diminua l'intensité des crises sans les supprimer totalement. Un autre de nos malades a été obligé de monter jusqu'à 5 dragées par jour pour obtenir une atténuation de la douleur. Seul ce dosage maintenu pendant très longtemps (12 mois) permit de noter une amélioration chez ce sujet.

Souvent les malades varient eux-mêmes les dosages pour l'adapter à leurs besoins. Nous aimerions citer à ce sujet le cas de All... Jean qui présentait depuis 1957 des crises migraineuses extrêmement violentes, voire intolérables. Fréquence des crises élevées : 3 par jour, presque tous les jours. Les antalgiques (y compris la morphine) ont un résultat nul. La résection de l'artère temporale superficielle gauche ne donne aucune amélioration. Il est mis au méthysergide par son médecin traitant en 1962 directement à 3 dragées par jour. L'amélioration est minime. 1 mois après la posologie est augmentée à 5 dragées avec un résultat spectaculaire dans l'amélioration. Il maintient son dosage à 5 dragées pendant 1 an et commence alors à diminuer jusqu'à 2 dragées établissant de lui-même sa posologie entre 2 et 5 dragées par jour.

15) LES TRAITEMENTS ASSOCIÉS.

Il ne s'agit bien sûr que des traitements utilisés conjointement au méthysergide au moins en début.

14 malades n'avaient aucun médicament surajouté. A 6 nous avons laissé pendant 1 mois la dihydroergotamine utilisée antérieurement à raison de 15 gouttes 3 fois par jour uniquement pour assurer la transition avec le nouveau médicament. Elle a été supprimée afin de mieux pouvoir déterminer la spécificité du méthysergide sur la migraine.

Chez certains malades l'utilisation du chlordiozépoxyde (*) a permis d'obtenir un effet tranquilisant que le méthysergide seul n'aurait pu réaliser. 20 à 30 mg par jour suffisent en général pour amener un relâchement tensionnel et émotionnel qui facilitera l'utilisation de la drogue anti-migraineuse.

En résumé nous avons essayé, le plus souvent possible, d'utiliser le méthysergide seul, évitant toute association qui aurait pu troubler l'objectivité des résultats.

16) LA DURÉE DU TRAITEMENT.

Elle s'étale entre 4 mois et 3 ans en passant par des intermédiaires de 6, 8, 14 et 24 mois. La poursuite du traitement est d'ailleurs fonction de son efficacité et de sa tolérance. Quelques-uns de nos malades ont suivi une cure discontinue, relâchant leur surveillance thérapeutique au moment où ils éprouvaient un soulagement. D'autre part, les effets secondaires ne furent pas étrangers à l'abandon de certains sujets. D'une façon générale plus de la moitié de l'ensemble de nos malades (soit 25) ont subi une cure ininterrompue pendant au moins 1 an.

17) EFFETS SECONDAIRES. INTOLÉRANCE.

Le méthysergide nous l'avons vu n'est pas très toxique ni chez l'animal, ni chez l'homme. Un autre caractère très important au point de vue clinique — surtout lorsqu'il s'agit d'un traitement prolongé — est de connaître sa *tolérance*.

Chaque auteur signale un « *syndrome d'adaptation* » au méthysergide. Il s'agit le plus souvent de nausées, de fatigue, parfois de crampes, rarement de phénomènes d'excitation. Ces manifestations se produisent dans les premiers jours et cessent habituellement lorsque les sujets poursuivent leur traitement.

Toute reprise du médicament après un arrêt assez long est susceptible de provoquer l'apparition d'un nouveau « *syndrome d'adaptation* ». Les signes seront soit majorés, par rapport à la première crise, soit d'intensité moindre. Mais ils seront toujours présents.

Dans notre étude 17 malades n'ont éprouvé aucune sensation désagréable après la prise du médicament. Donc 56 % de nos malades supportent le méthysergide sans manifestation secondaire et ce, quelle que soit la quantité de drogue absorbée.

Parmi les 13 autres malades observés dans notre travail nous retrouvons les mêmes symptômes précédemment décrits. Les malaises digestifs sont les plus fréquents (7 cas). Ils sont constitués de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales.

(*) Librium.

Les vertiges se voient avec une fréquence moindre alors que l'asthénie est rencontrée dans une proportion importante (10 malades).

Une autre particularité de cette intolérance se manifeste par la sensation d'un *malaise généralisé* indéfinissable accompagné d'impressions bizarres, de vide, d'absence intellectuelle. Il est très difficile pour les malades d'analyser ces phénomènes mais tous les reconnaissent comme très pénibles, les laissant parfois dans un « état second » sur lequel peuvent se greffer l'angoisse et l'anxiété.

Il nous semble intéressant d'insister sur un phénomène secondaire que peu d'auteurs ont signalé. Il s'agit d'*œdème* apparaissant quelque temps après le début du traitement. Le résumé de l'observation que nous présentons nous semble assez caractéristique.

Cai... François, âgé de 65 ans, consulte pour des céphalées migraineuses hebdomadaires siégeant au niveau de l'occipital droit et ayant des irradiations scapulaires. Cette douleur pulsatile était accompagnée d'asthénie, durait 4 heures spontanément et n'était soulagé par aucun antalgique.

Mis au méthysergide à raison d'une dragée trois fois par jour, le malade n'a présenté aucune intolérance. Le traitement d'entretien fut diminué à deux dragées avec un résultat excellent. Maintenu à cette dose pendant 9 mois, le médicament supprime totalement les accès douloureux mais toute tentative de « sevrage » conditionne la reprise immédiate des céphalées.

9 mois après le début du traitement est apparu un œdème du membre inférieur droit. Cet œdème prédomine aux points déclives, s'accroît en fin de journée, gênant le port des chaussures, et s'atténue sans disparaître au cours du repos nocturne. Il est indolore, mou, prenant le godet et n'est pas accompagné d'augmentation de chaleur locale.

Les examens cliniques et para-cliniques des appareils cardiovasculaire et rénal n'ont pu mettre en évidence l'insuffisance de l'un ou de l'autre des deux systèmes.

Aucune cause mécanique n'a pu être retrouvée.

Le malade est traité par des diurétiques sulfamidés, ce qui amène une légère atténuation du volume de l'œdème.

L'arrêt du méthysergide — et son remplacement par la dihydroergotamine — est rapidement suivi d'un effacement de l'œdème... et d'une reprise immédiate de céphalées plaçant ainsi le malade devant un choix délicat. Il opte pour la reprise du méthysergide — une dragée matin et soir — dont l'efficacité se maintient actuellement. L'œdème réapparu, persiste.

Une deuxième malade présente au début de son traitement un œdème des mains ayant les mêmes caractères que celui précédemment décrit. Cet œdème regressa totalement lorsque la dose ini-

tiale de deux dragées fut abandonnée pour la dose d'entretien de deux fois une demi-dragée matin et soir.

Les autres auteurs ne rapportent pas de faits analogues. Seul Graham J.R. (27) trouve un œdème indésirable chez 40 de ses 500 malades. L'hypothèse que cet auteur envisage pour expliquer ces œdèmes est des plus classiques : il s'agirait soit d'une défaillance cardiaque ou rénale, soit d'un trouble métabolique dont l'origine n'est pas précisée, soit encore un désordre local vasculaire ou lymphatique. Il pense aussi que l'utilisation du méthysergide peut augmenter la rétention hydrique. En se basant sur ces données, l'auteur demande aux malades, pour éviter la tendance aux œdèmes, de « calculer leurs calories » et de diminuer le sel. Il nous semble que cette thérapeutique doit être difficilement réalisable dans le premier cas et acceptée avec réticence dans le second, compte tenu du fait que les malades devraient poursuivre leur traitement une bonne partie de leur vie.

18) RÉSULTATS.

Ayant étudié les modalités et les limites du traitement, attachons-nous maintenant à en connaître les résultats.

Nous avons réuni ceux-ci en 4 groupes correspondant à une efficacité excellente, bonne, discrète ou nulle.

Les résultats ont été considérés comme *excellents* lorsqu'il y a eu cessation complète des céphalées et de tous leurs symptômes accompagnateurs. La diminution des doses n'a été suivie d'aucune rechute. Nous avons obtenu ce résultat chez 11 de nos malades. La disparition des migraines a été soit progressive, soit très rapide. Quelques patients ont « vu leur vie se transformer » du jour au lendemain. La reprise normale du travail a été possible dans 2 cas où toute activité avait cessé.

L'efficacité a été considérée comme *bonne* dans un deuxième groupe de 8 sujets. La thérapeutique a présenté dans ces cas de légères « défaillances ». Celles-ci se sont traduites par des rechutes observées au cours des diminutions de dosage, ou encore par une atténuation de l'intensité des crises sans disparition totale de la douleur. Nous rattachons aussi à cette catégorie les sujets ayant vu leurs crises s'espacer dans des proportions importantes : dans un cas par exemple, le nombre de crises passe de une par semaine à une tous les deux ou trois mois.

L'ensemble de ces deux catégories groupe 60 % de nos malades.

Le troisième groupe comprend les sujets chez lesquels l'efficacité a été *discrète*. 5 malades n'ont vu qu'une diminution temporaire de leur céphalée. L'augmentation des doses n'améliora pas la qualité de la thérapeutique. Au contraire, toute diminution de la dose initiale amena une majoration de la douleur. L'améliora-

tion transitoire obtenue chez ces malades ne permettait pas de s'illusionner sur la valeur du médicament dans ce groupe de migraineux.

Nous avons observé une efficacité *nulle ou une intolérance* dans 6 cas. Toute tentative pour améliorer le sort de ces malades s'est soldée par un échec complet et total. Aucune atténuation de la douleur n'a pu être mise en évidence. Nous avons classé dans cette catégorie les malades ayant eu des réactions secondaires tellement intenses que toute continuation de la thérapeutique s'avéra impossible.

Ainsi dans 40 % des cas de notre statistique (3^e et 4^e groupes) le résultat est défavorable.

Il est intéressant de comparer nos résultats à ceux d'autres auteurs.

Friedmann (21) dans une étude portant sur 223 patients migraineux a trouvé 79 % de succès dans les migraines communes rebelles à tout traitement pharmacologique antérieur à visée prophylactique. Il complète son observation par l'utilisation de placébo : sur 55 malades il n'obtient qu'un succès de 16 %. Ainsi pour Friedmann, le méthysergide diminue de façon certaine la fréquence et la sévérité des crises migraineuses.

Michel Fontan (18) pense que l'anti-sérotonine méthysergide est un agent possible de guérison de la crise migraineuse. Ayant soumis 44 malades souffrant de migraines, céphalées et algies diverses au méthysergide, il remarque que les grands bénéficiaires de cette antisérotonine sont les migraineux : 12 résultats sur 19 essais auraient été excellents. Il ajoute que dans 2 cas, les échecs ne sont pas certains car les deux malades, pusillanimes, ont sans doute arrêté trop tôt l'emploi du méthysergide. Nous devons reconnaître à notre tour que de nombreux malades devant les manifestations d'intolérance du médicament ont refusé de poursuivre leur traitement.

Bergouignan et Seilhean (3) résument très bien « ...la labilité végétative et la surcharge névrotique qui conditionnent bien les céphalées ». Ils ne méconnaissent pas non plus « ...l'influence thérapeutique possible de la suggestion en présence de toute médication nouvelle ». Malgré cela, chez 9 migraineux ils obtiennent 7 améliorations relatives et 2 échecs complets. Ces résultats positifs permettent aux auteurs de conclure que si les médications anti-migraineuses neutralisent certaines substances libérées au cours de la crise, il ne faut pas incriminer une substance algogène pré-cise dans la genèse d'un syndrome défini.

Warembourg, Merlen et Butaeye (64) ont utilisé le méthysergide dans 11 cas de céphalées non migraineuses (céphalées au cours d'hypertension, de primo-infection tuberculeuse, syndrome de Baré-Liéou). Ils concluent à l'inefficacité totale du méthysergide

dans les céphalées dont les origines ne sont pas vaso-motrices, déniaient ainsi toute action antalgique à cette drogue antisérotonique.

Graham J.R. (29) a traité 113 migraineux qu'il divise en 4 groupes :

1. — Migraines classiques,
2. — Céphalées de tension avec intrication de perturbations vasculaires,
3. — Céphalées hémi-crâniennes type Horton,
4. — Migraines compliquées d'hypertension.

Il traite ces groupes selon une méthode d'observation basée sur les essais « aveugles » et « doublement aveugles », ceci éliminant tout effet de suggestion.

Il obtient un résultat favorable dans 80 % des cas, dans les groupes 1, 3 et 4. Le groupe 2 n'est amélioré qu'à 50 %.

Ses conclusions sont donc très largement optimistes. « Il semble que l'effet du méthysergide soit d'autant moins appréciable que l'on s'éloigne plus des types vasculaires. Dans ce groupe, le méthysergide a une efficacité prophylactique impressionnante par comparaison aux thérapeutiques antérieures ».

Sicuteri (59) de Florence, se basant sur le fait que la régulation du tonus et de la motricité des vaisseaux est assurée par un mécanisme humoral comprenant non seulement des hormones mais « encore certaines substances stockées sous une forme biologiquement inactive, qui peuvent se réactiver dans certaines circonstances particulières et modifier alors l'équilibre circulatoire » a essayé le méthysergide chez 18 migraineux. La totalité des malades aurait été améliorée par cette drogue. Cette amélioration, tenu compte du fait que le méthysergide n'a aucun pouvoir vaso-constricteur, lui permet de penser « qu'il est justifié d'attribuer à la 5 hydroxy-tryptamine une importance certaine dans le processus pathogénique de la crise migraineuse ». Nous voyons que ces conclusions sont totalement à l'opposé de celles de Bergouignan et Seilhean.

Les essais de Harris (31) ont porté sur 39 cas de migraines graves. 30 malades ont vu disparaître totalement leur accès, alors que 5 n'ont présenté que des crises migraineuses rares, brèves et légères. 4 cas n'ont tiré aucun bénéfice de la médication.

Heyck, de Berlin (33) faisant état des différents travaux publiés par Doepfner et Cerletti a essayé le méthysergide dans 24 cas de migraine représentant une sélection d'échecs thérapeutiques antérieurs. Dans 13 observations les résultats furent remarquablement bons. Cet auteur remarque en outre que l'efficacité du méthysergide augmenterait avec l'âge du malade.

Il semble donc d'une façon générale que les statistiques moyennes des différents auteurs donnent 80 % de bons résultats

sur les migraines communes. Nos résultats personnels sont, nous l'avons vu, moins élevés. Nous obtenons cependant une amélioration totale dans plus de la moitié des cas réfractaires à toutes thérapeutiques (60 %). Nous ne pouvons évidemment parler des guérisons puisque la thérapeutique doit être continuée d'une façon presque indéfinie, toute tentative de suppression amenant de nouvelles rechutes.

Les éléments les plus résistants à la thérapeutique sont les états nauséeux qui reviennent presque toujours, conditionnant peu à peu le malade à une espèce de « psychose nauséuse » survenant par ailleurs sur un terrain où la puérilité se rencontre très souvent.

Les résultats expérimentaux trop fragmentaires ne peuvent à l'heure actuelle s'appuyer sur les conclusions thérapeutiques pour évaluer le rôle exact de la sérotonine dans la genèse de la migraine.

V

CONCLUSIONS

A chacune des trois phases classiques de la migraine :

- phase prodromique indolore,
- phase céphalalgique,
- phase post-critique œdémateuse,

correspondent des problèmes pathogéniques et biochimiques différents.

Le mécanisme vasculaire est soutenu par de nombreux auteurs mais certaines critiques ont bien mis en relief l'insuffisance de cette théorie. Des recherches biologiques récentes ont permis de démontrer l'importance de certains métabolites au cours de la crise migraineuse, notamment de la sérotonine. Celle-ci, de par ses nombreuses fonctions en physiologie et en pathologie, a été l'un des facteurs le plus souvent incriminé dans l'apparition de la douleur.

Il était donc logique d'essayer les antisérotamines dans la thérapeutique de la migraine. Parmi eux, le méthysergide, alcaloïde de l'ergot de seigle, a une action antisérotinique démontré expérimentalement.

Ce produit n'a aucune action curative, mais son rôle prophylactique est indéniable pour prévenir les céphalées de type vasculaire rebelles à toute autre thérapeutique.

Chez 30 malades migraineux, nous avons utilisé le méthysergide selon une posologie très progressive pour rechercher la dose minimum efficace.

Des effets secondaires et des intolérances ont été trouvés chez quelques malades. Parmi ceux-ci, deux ont présenté un œdème insensible à toute thérapeutique, sauf à la suppression du méthylsergide. L'origine de cet œdème est actuellement inconnue.

Nous avons réuni les malades en 4 groupes correspondant à une efficacité :

— excellente lorsqu'il a eu cessation complète des céphalées et de tous leurs symptômes accompagnateurs (11 malades),

— bonne lorsque la thérapeutique a accusé de légères défaillances traduites le plus souvent par des rechutes observées lors des diminutions de dosage (8 malades),

— discrète, les malades n'ayant vu qu'une diminution temporaire de leurs céphalées (5 malades),

— nulle où nous n'avons observé aucune atténuation de la douleur (6 malades). L'intolérance fut parfois suffisamment intense pour motiver un arrêt du traitement.

Au total, les résultats ont été favorables dans 60 % des cas. Ce chiffre peut paraître faible, mais il faut rappeler que les migraines que nous avons traitées sont celles où toutes les autres thérapeutiques avaient échoué.

VU :

Le 26 octobre 1965

Le président de Thèse.

M. POROT.

VU :

Le 27 octobre 1965

Pour le Doyen, l'Assesseur,

M. COULET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

N° 47/65

Clermont-Ferrand, le 29 octobre 1965

Le Recteur,

E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARING C.-D. : Les céphalées vasculaires, *Arch. of Inter. Med.* (109), 18-25, n° 1, janvier 1950.
2. BARBIZET J. : Les céphalées vasculaires, G. Doin, édit., Paris, 1950.
3. BERGOUIGNAN M. et SEILHAN : La place des antisérotonines dans le traitement des migraines et des céphalées vaso-motrices, 68^e année (n° 56), 2176-2178, 17 décembre 1960.
4. CALMETTES, DEODATI, ALMARIC : La migraine ophtalmique en pratique journalière. Considérations cliniques et thérapeutiques. *Toulouse Médical*, 55^e année, (n° 4), 251-622, avril 1954.
5. CHARCOT J.-M. : Migraine ophtalmique. *Leçons du mardi*, 1887, p. 10 et 1892, p. 16.
6. COHEN A. : Répercussions des affections gynécologiques sur le système nerveux. Encyclopédie médico-chirurgicale. *Gynécologie* (I), 1959.
7. DE CRASTES, DE PAULET, FLANDRE et COHEN : Etude biochimique d'un cas de carcinoïdose. *Revue française d'études chimiques et biologiques*, (6), 459, n° 5, mai 1961.
8. DECHELOTTE : Thèse Lyon, 1951.
9. DEVIC M. : Les céphalées observées en neurologie. *La revue lyonnaise de médecine*, (XIII), 100-110, n° spécial, 1964.
10. DJINDJIAN R. : Les céphalées. *Concours médical*, n° 1, 57-66, 6 janvier 1962.
11. DORF G. : Peut-on parler de migraine digestive. *Le concours médical*, (87), 3261-3267, 8 mai 1965.
12. DRY J. : Migraines. *Le progrès médical*, (n° 13), p. 505, 10-24 juillet 1964.
13. ELKING A.H. et FRIEDMANN : Revue d'ensemble des céphalées. *New York state journal of medicine*, 55-61, avril 1962.
14. FANCHAMPS A., DOEPFNER W., WEIDMANN H. et CERLETTI A. : Etude pharmacologique d'un antagoniste de la sérotonine. *Schw. med. wsch.* (90), 1040-1045, n° 37, 1960.
15. FANCHAMPS A. : Observations classiques et nouvelles concernant la pathogénie des céphalées vasculaires. *Der Schw. Hg. V. W. Bartschi-Rochaix*, p. 15-21, Basel, 1960.
16. FANCHAMPS A. : Pathogénie et traitement de la migraine et des céphalées apparentées. *Médecine et pharmacie. Journal suisse de pharmacie*, (94), 340-355, 1956.

17. FONTAN M. : Le rôle de la sérotonine en pathologie et les applications thérapeutiques. *Cahiers R.M.F.*, (78), 667-691, décembre 1963.
18. FONTAN M. : Migraines, céphalées et antisérotonine. *Lille médical*, (VII), 350-358, n° 4, 1962.
19. FRIEDMANN A.P., DE SOLA POOL and VON STORCH T.J.C. : Tension headache. *J.A.M.A.*, 1953, 151-174.
20. FRIEDMANN A.P. : Clinical observations with methyl-lysergic acid butanolamide tartrate (U.M.L. 491) in vascular headaches. *Journal of angiology*, (11), n° 34, 1960.
21. FRIEDMANN A.P. : Pharmacothérapie actuelle des céphalées de tension et des migraines. Traitement préventif par l'U.M.L. 491. *Neurology*, (13), n° 3, 1963.
22. FRIEDMANN A.P. and BRENNER C. : *Amer. Practit.*, (2), 467, 1948.
23. FRIEDMANN A.P. : Traitement pharmacothérapique des céphalées. *Bruxelles médical*, (36), 1101-1114, n° 22, 1956.
24. FUCHS M. et BLUMENTHAL L.S. : *Ann. allergy*, (9), 616, 1946.
25. GRAHAM J.R. : Profils caractéristiques des diverses catégories de céphalées. *Neurology*, (13), n° 3, 1963.
26. GRAHAM J.R. et WOLFF H.G. : The proceeding of the association for researche in nervous mental diseases, (XVIII), 638-666, nov. 1937.
27. GRAHAM J.R. : Etude « double blind » de l'U.M.L. 491 dans les céphalées. *New Engl. Journ. of Med*, (263), 1273, déc. 1960.
28. GRAHAM J.R. : Traitement préventif des migraines par le méthylsergide. *New England Jour. Med.*, (270), 67, 9 janvier 1964.
29. GRAHAM J.R. : Use of a new compound, U.M.L. 491 in the prevention of various types of headache. A pilot study. *New Engl. Journ. of med.*, (263), 1273, décembre 1960.
30. HALPERN A., KUHN P. et coll. : Raynaud's disease, Raynaud's phenomenon and serotonin. *Angiology*, (11), 151-157, 1960.
31. HARRIS M.C. : Prophylactic treatment of migraine headache and histamine cephalalgia with a serotonin antagonist. *Annals of allergy*, 500, (19), mai 1961.
32. HARTEMANN et ZIZA : Troubles vasculaires d'origine sympathique. Encyclopédie médico-chirurgicale. *Neurologie*, (III), 1959.
33. HEYCK H. : Serotoninantagonist in der Behandlung der migräne und der erythropsopalgie bings oder des Horton Syndroms. *Schweiz. Med. Wsch*, 203, (90), 1960.
34. HEYCK H. : Differential diagnostic und therapie für die praxis. *G. Thime*, édit., Stuttgart, 2° édition.
35. HORTON B.T. et REYNOLDS J.L. : *Proc. Mayo Clin.*, (23), 105, 1948.
36. JIMENEZ-DIAZ C., LORENTE L., MARCAS M. et OTERGA A. : Observations on the nature and physiopathology of migraine. *Bull. Int. M. Res.*, (8), 355, 1955.
37. JUS et coll. : *Annales médico-psychologiques*, (II), 899, décembre 1958.
38. KENNEDY F. : Ophtalmoplegic migraine and a theoric explanation of its production report of a case. *Arch. of neuro. and psych.*, (57), 255-257, n° 2, 1947.
39. LASEQUE : De la migraine. *Etudes médicales*, II, Paris, 1884.
40. LECOMTE J. : Céphalées provoquées par la libération de l'histamine endogène. *Inter. Arch. Allergy*, (VIII), 1956.
41. LENORMAND C. : Les frontières de la migraine. Quelques aspects pratiques du diagnostic différentiel et de l'évolution. *Cahiers médicaux d'Auvergne*, (373), n° 8, 1958.

42. LENORMAND C. : Problèmes angéiologiques de la céphalée migraineuse. *Semaine des hôpitaux de Paris*, n° 57, p. 3363, 1959.
43. MUGNIER M.-R. : Migraine et lithiase biliaire. *Thèse*, Lyon, 1962.
44. NEUMAN M. : La sérotonine et les antisérotonines. *Le concours médical*, n° 14, 6 avril 1963.
45. OSTFELD A.M. : Migraine headache. Its physiology and biochemistry. *J.A.M.A.*, (174), 1188, 1960.
46. OSTFELD A.M. : 6^e congrès international de médecine interne, Bâle, 1960.
47. PANZANI R. et PASCAL N. : Transact. colleg. inter. allergy. 4th. sym. Rome, 1959, et *Inter. arch. allergy*, (18), 199, 1961.
48. PASTEUR-VALLERY-RADOT et HAMBURGER J. : Les migraines. Etude pathogénique, clinique et thérapeutique. *Masson*, Paris, 1935.
49. PASTEUR-VALLERY-RADOT : Rapport sur la pathogénie des migraines. 6^e réunion neurologique internationale annuelle, Paris, 25-27 mai 1925.
50. PASTEUR-VALLERY-RADOT : La thérapeutique de l'accès migraineux. *Inter. arch. allergy*, (7), 323-338, 1955.
51. PETERS C.A. et HORTON B.T. : La céphalée : remarques sur l'emploi excessif des préparations à base d'ergotamine et leurs effets contraires. *Proc. Staff. Meet., Mayo clinic.*, (26), 153-161, n° 9, 25 avril 1951.
52. PLUVINAGE R. : Les limites de la vraie migraine. *La vie médicale*. 45^e année, p. 729-735, mai 1964.
53. PLUVINAGE R. : La migraine et son traitement. Ed. Sandoz, 25 mars 1961.
54. RAVINA A. : La sérotonine et ses antagonistes. *La presse médicale*, n° 33, 1616-1619, 7 juillet 1962.
55. SCHREBEL A.L. : Serotonin and serotonin antagonists. VI^e Congrès international de médecine interne, Bâle, 24-27 août 1960.
56. SCHNEIDER Pierre-B. : Recherches expérimentales et cliniques avec les alcaloïdes dihydrogénés de l'ergot de seigle. *Archives suisses de neurologie et de psychiatrie*, (vol. LXV), 283-313, 1950.
57. SEGUR G. : La migraine, étude historique et considérations statistiques. *Thèse*, Paris, 1959.
58. SICUTERI F. : Biochemical investigations in headache : increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. (Clinica medica generale dell' universita di Firenze, centro per lo studio delle cefalee). *Inter. Arch. Allergy*, (19), 55-58, 1961.
59. SICUTERI F. : Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyl-lysergic acid butanolamide in migraine. (University of Florence. General medical clinic headache). *Inter. Arch. Allergy*, 300-307, (15), 1959.
60. TAPTAS : Maux de tête et névralgies, *Masson*, édit., 131-132.
61. TUNIS M. et WOLFF H.G. : *American journal medical*, (224), 565, 1952.
62. UTZ D.C. et coll. : *J.A.M.A.*, (191), 983, 22 mars 1965.
63. VACHON A., BLONDET P., BUFFARD P. : Bull. assoc. études physiopathologie foie et nutrition. (n° 7), 9-75, et (n° 9), 31-61, 1949.
64. WAREMBOURG H., MERLEN J.F. et BUTAËYE P. : Essais cliniques d'un antisérotonine : l'U.M.L. 491 dans les acrosyndromes et les céphalées non migraineuses. *Lille médical*, 359-366, (n° 4), avril 1962.
65. WOLFF H.G. : Headache and other head pain. *Oxford University Press*, New York, 1948.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Avant-propos</i>	9
<i>Rappel historique</i>	10
I. — PROBLÈMES CLINIQUES	11
A. — FACTEURS ÉTIOLOGIQUES	11
1) Conditions générales : le « terrain migraineux » . .	11
2) Héritéité	12
3) Allergie	12
4) Affections digestives	12
5) Troubles endocriniens	12
6) Facteurs nerveux	13
B. — ASPECTS CLINIQUES	14
1) La crise migraineuse	14
2) Les formes cliniques	17
3) Les formes atypiques et les états frontière	20
4) Migraines symptomatiques d'affections vasculaires . .	21
II. — PROBLÈMES PATHOGÉNIQUES ET BIOCHIMIQUES.	23
A. — MÉCANISME VASCULAIRE	23
B. — MÉCANISMES BIOCHIMIQUES	28
C. — LA SÉROTONINE	30
1) Métabolisme de la sérotonine	30
2) Rôle physiologique	32
3) La sérotonine en pathologie	35

	Pages
D. — LES ANTISÉROTONINES ET LE MÉTHYSERGIDE	40
1) Antihistaminiques	41
2) Dérivés de la phénotiazine	41
3) Dérivés de l'indol	41
4) Le méthysergide	41
III. — PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUES	45
A. — PRINCIPES GÉNÉRAUX	45
B. — LES MODALITÉS DU TRAITEMENT	46
1) Le traitement de la crise	46
2) Le traitement de fond	50
IV. — OBSERVATIONS PERSONNELLES	53
A. — SYNTHÈSE CLINIQUE DES OBSERVATIONS	54
1) Le sexe	54
2) L'âge.	54
3) Antécédents migraineux familiaux	55
4) La durée d'évolution	55
5) La fréquence des crises	56
6) Les circonstances déclenchantes	56
7) Phénomènes prémonitoires	58
8) Siège de la douleur	59
9) Le caractère de la douleur	59
10) Les symptômes associés	60
11) La durée de la crise céphalalgique	61
12) Les examens complémentaires	61
13) Les manifestations pathologiques associées à la migraine	62
B. — SYNTHÈSE THÉRAPEUTIQUE DES OBSERVATIONS	63
14) Le méthysergide : mode d'emploi	63
15) Les traitements associés	64
16) La durée du traitement	65
17) Effets secondaires. Intolérance	65
18) Résultats	67
V. — CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73

G. DE BUSSAC
2, COURS SABLON
CLERMONT-FERRAND

